

Etude Critique des Réactions dites Quantitatives utilisant les Antigènes Cardiolipidiques

(Méthodes de floculation et de fixation du complément)

Travail de l'Hôpital Militaire Des Genettes :
Laboratoire de Sérologie (Professeur Agrégé Fr. BÉNAZET)
Service de Dermato-Vénéréologie (Médecin-Commandant OLIVIER)
De la Clinique Dermato-Vénéréologique (Professeur J. GATÉ)
de la Faculté de Médecine de Lyon
Du Laboratoire d'Hygiène de la Faculté (Professeur R. SOHIER)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21 DÉCEMBRE 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Jean MIGNE

Diplômé de Sérologie

Diplômé de Parasitologie médicale et technique

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 8 Février 1928 à BOURGES (Cher)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

—
1955

ÉTUDE CRITIQUE
DES RÉACTIONS DITES QUANTITATIVES
UTILISANT LES ANTIGÈNES CARDIOLIPIDIQUES
(MÉTHODES DE FLOCCULATION ET DE FIXATION
DU COMPLÉMENT)

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen Honoraire.....	MM. J. LEPINE
Doyen	H. HERMANN
Assesseur	J. GATE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, PATEL, LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND, MAZEL, LEULIER, GARIN

PROFESSEURS

Clinique médicale A.....	MM. FROMENT
Clinique médicale B.....	P. RAVAUULT
Clinique chirurgicale A.....	SANTY
Clinique chirurgicale B.....	WERTHEIMER
Clinique ophtalmologique.....	BONNET
Clinique urologique.....	CIBERT
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	DUFOURT
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	GATE
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale.....	DECHAUME
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.....	SEDALLIAN
Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile.....	GUILLEMINET
Clinique gynécologique.....	POLLOSSON
Clinique obstétricale.....	PIGEAUD
Clinique stomatologique.....	DUCLOS
Clinique médicale infantile et Hygiène premier âge.....	BERNHEIM
Clinique oto-rhino-laryngologie.....	MAYOUX
Physiologie.....	HERMANN
Anatomie pathologique.....	J.-F. MARTIN
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	PONTHUS dét. à Beyrouth
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.....	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie.....	CHAMBON
Pathologie générale et expérimentale.....	JOSSERAND
Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale.....	DELORE
Anatomie.....	GABRIELLE
Pathologie interne.....	CROIZAT
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME
Pathologie chirurgicale.....	MALLET-GUY
Histologie.....	NOEL
Pharmacie galénique et matière médicale.....	REVOL
Médecine du Travail.....	BOURRET
Thérapeutique.....	LEVRAT
Hygiène et Action sanitaire et sociale.....	SOHIER
Biologie médicale et pharmacodynamie.....	JOURDAN
Botanique et cryptogamie.....	NETIEN
Propédeutique chirurgicale.....	BERTRAND
Chimie analytique pharmaceutique.....	BADINAND
Pharmacie et Pharmacologie.....	DREVON
Médecine légale et déontologie.....	ROCHE
Parasitologie et Pathologie exotique.....	X...

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique.....	MM. BANSSILLON
Physique biologique.....	BERGER

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Parasitologie.....	MM. ROMAN	Ph. galén. et mat. méd.	MM. DORCHE
Parasitologie.....	COUDERT	Anatomie.....	DUROUX
Physiologie.....	J.-F. CIER	Pharm. et pharmacolog.	A. CIER
Physiologie.....	CHATONNET	Hygiène.....	BENAZET
Chimie biol. et médic.	R. CREYSEL	Anatomie pathologique.	FEROLDI
Bactériologie.....	A. BERTOYE	Chim. organ. et toxicol.	PERROT

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Pathologie médicale....	MM. GALY	Ophtalmologie.....	MM. PAUFIQUE
Pathologie médicale....	GONIN	Obstétrique.....	MAGNIN
Pathologie médicale....	GUINET	Obstétrique.....	J. MATHIEU
Pathologie médicale....	PONT	Obstétrique.....	BURTHIAULT
Pathologie médicale....	VIGNON	Oto-rhino-laryngologie..	GIGNOUX
Pathologie médicale....	REVOL	Dermato-vénérologie..	THIERS
Pathologie médicale....	TRAEGER	Urologie.....	PERRIN
Pathologie chirurgicale..	MANSUY	Neuro-chirurgie.....	LECUIRE
Pathologie chirurgicale..	DARGENT	Orthopédie.....	J. MARION
Pathologie chirurgicale..	GUILLET	Stomatologie.....	FREIDEL
Pathologie chirurgicale..	P. MARION	Electro-radiologie.....	PAPILLON
Pathologie chirurgicale..	MICHAUD	Pédiatrie et puériculture	FRANÇOIS
Pathologie chirurgicale..	JAUBERT de BEAUJEU	Thérapeutique.....	BRETTE
Pathologie chirurgicale..	SAUTOT	Maladies infectieuses...	MONNET

CHARGÉ DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ

Médecine légale.....	M. COLIN
----------------------	----------

CHARGÉS DES FONCTIONS DE MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Histologie.....	MM. L. DUMONT
Physique biologique.....	MORET

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. GATÉ, Président ; SOHIER, THIERS, BÉNAZET, Assesseurs.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

Etude Critique des Réactions dites Quantitatives utilisant les Antigènes Cardiolipidiques

(Méthodes de floculation et de fixation du complément)

Travail de l'Hôpital Militaire Des Genettes :
Laboratoire de Sérologie (Professeur Agrégé Fr. BÉNAZET)
Service de Dermato-Vénéréologie (Médecin-Commandant OLIVIER)
De la Clinique Dermato-Vénéréologique (Professeur J. GATÉ)
de la Faculté de Médecine de Lyon
Du Laboratoire d'Hygiène de la Faculté (Professeur R. SOHIER)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21 DÉCEMBRE 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Jean MIGNE

Diplômé de Sérologie

Diplômé de Parasitologie médicale et technique

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 8 Février 1928 à BOURGES (Cher)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1955



A MES PARENTS

A MA FEMME

A MON FILS

A MES GRANDS-PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur J. GATÉ

Professeur de Clinique Dermato-Syphiligraphique
Membre Correspondant de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

Il nous a toujours réservé le meilleur accueil à la Clinique Dermato-Vénéréologique et nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse admiration et de notre gratitude.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553219_0116

A NOS JUGES

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur R. SOHIER

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Lyon
Membre Correspondant de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur

Il nous a permis, avec bienveillance, de passer deux années à ses côtés, au Laboratoire d'Hygiène, puis dans son Service à l'Hôpital.

Comme Savant, il nous a montré toute l'ampleur de ses connaissances et son activité insaisissable a forcé notre admiration.

Comme Médecin, il nous a appris que chez le malade il ne faut jamais omettre de voir l'Homme.

Nous lui sommes très reconnaissant de nous avoir confié le sujet de cette thèse et de nous avoir guidé dans son élaboration.

Nous voudrions qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude et de notre attachement fidèle et respectueux.

Monsieur le Professeur Agrégé THIERS

Professeur Agrégé de Dermato-Syphiligraphie

Nous avons l'honneur de le compter parmi nos juges.

Hommages respectueux.

Monsieur le Professeur Agrégé Fr. BÉNAZET

Spécialiste des Hôpitaux Militaires
Chef du Laboratoire de l'Hôpital Militaire Des Genettes
Professeur Agrégé d'Hygiène à la Faculté de Médecine
de Lyon

Pendant les six mois passés dans son Service, nous avons été touché par sa grande amabilité. Son ardeur au travail et sa rigueur scientifique resteront pour nous le meilleur exemple.

Il nous a conseillé avec indulgence tout au long de cette étude, tant dans sa réalisation technique que dans sa composition.

Qu'il daigne trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Médecin-Général GIRAUD

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Des Genettes

A Monsieur le Médecin-Commandant OLIVIER

Spécialiste des Hôpitaux Militaires
Chef du Service de Dermato-Vénéréologie
de l'Hôpital Militaire Des Genettes

Il nous a ouvert son Service et nous a fourni
une grande partie des observations étudiées dans
ce travail. Ses conseils éclairés nous ont été pré-
cieux.

Qu'il soit assuré de notre reconnaissance.

A Monsieur le Médecin-Capitaine REBOUL

Assistant des Hôpitaux Militaires

Nous savons l'intérêt qu'il porte à l'étude séro-
logique de la syphilis. Il nous a aidé dans l'éla-
boration de cette thèse, laquelle lui doit une
partie importante de sa bibliographie.

Nous le remercions vivement.

A Monsieur le Docteur COUTURE

Docteur ès Sciences

A MM. LES MÉDECINS-ASSISTANTS

DES HOPITAUX MILITAIRES

Médecin-Capitaine DUTEL

Médecin-Capitaine FÉLIX

A Monsieur BAZIN

En remerciement de sa précieuse collaboration
technique.

A NOS MAÎTRES DE LA FACULTÉ

DES HOPITAUX CIVILS

ET DE L'HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION

DES GENETTES

A TOUS NOS CAMARADES

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION

La sérologie quantitative en vue du diagnostic de la syphilis a fait l'objet, ces années dernières, de nombreuses publications qui en ont démontré la valeur et l'amélioration certaine qu'elle apporte à l'étude sérologique de cette affection.

Il faut reconnaître que ces travaux ont été surtout menés dans les pays anglo-saxons où divers auteurs, chez un nombre important de malades, ont mis ces tests en œuvre depuis déjà plusieurs années. Ce n'est guère que depuis 1952 que les Ecoles de Bordeaux, Paris et Lyon se sont attachées à ce problème.

Les techniques françaises utilisent surtout les réactions quantitatives de floculation : peu de réactions de fixation du complément ont fait l'objet d'une même étude. D'autre part, si le nombre de résultats donnés est élevé, ceux concernant des malades soumis à une surveillance sérologique longue et précise sont assez rares. Bien souvent, de telles recherches n'ont pas été mises en parallèle et contrôlées par la pratique systématique de tests d'immobilisation du tréponème.

Les divers auteurs ont voulu voir dans les tests quantitatifs un triple intérêt :

— Intérêt diagnostique dans le dépistage des « réactions de la syphilis trouvées positives chez des sujets apparemment non syphilitiques » (Sohier), réactions que l'on a coutume d'appeler improprement « fausses réactions ». C'est, en effet, le souci constant des Dermatologues que de différencier parmi les réactions

positives, celles qui le sont vraiment pour une syphilis et celles qui le sont pour d'autres motifs. Ceci peut avoir des conséquences médicales, thérapeutiques, morales et économiques importantes, et éviter de soumettre les malades aux « méfaits du Wassermann » (Ravaut). Le test d'immobilisation du tréponème permet, certes, une étude approfondie de ce phénomène, mais sa difficulté technique et son prix de revient font que ce mode d'exploration auquel aucune technique sérologique ne peut prétendre actuellement se comparer reste un examen que l'on cherche à n'employer qu'en dernier ressort.

— Intérêt pour préciser le stade d'évolution et éventuellement le potentiel évolutif de l'infection.

— Enfin, intérêt dans la surveillance du malade traité, celle-ci ayant actuellement encore plus d'importance qu'auparavant puisque l'on tend à substituer des traitements rapides aux traitements de longue haleine: il faut alors veiller à la possibilité d'une rechute révélant une thérapeutique insuffisante.

Dans ce travail, nous nous proposons de vérifier ces trois points en nous appuyant pour ce faire sur les malades qui ont été suivis pendant un laps de temps assez important dans divers services de Dermato-Syphiligraphie de Lyon, tout particulièrement dans celui de l'Hôpital Militaire d'Instruction Des Genettes, depuis 1952, et à la Clinique Dermato-Syphiligraphique de l'Hôpital de l'Antiquaille. Tous ces sujets, en plus d'un clavier sérologique de routine « qualitatif », ont été l'objet de plusieurs tests quantitatifs comprenant toujours une réaction de floculation et une réaction de fixation du complément utilisant l'antigène cardiolipidique reconstitué de l'Institut Pasteur.

CHAPITRE II

HISTORIQUE

Lorsqu'en 1906, Wassermann, Neisser et Brück appliquent au séro-diagnostic de la syphilis la méthode de fixation du complément décrite par Bordet et Gengou en 1901, ils veulent faire de cette réaction l'homologue immunologique du séro-diagnostic de Widal ou de celui de Wright, tous deux mis au point quelques années auparavant : mettre en évidence, dans le sérum, un anticorps spécifique de l'antigène employé qu'ils croient tréponémique. Ceui-ci est, pensent-ils, une suspension de tréponèmes provenant du foie d'hérédo-syphilitiques et qui s'unit par l'intermédiaire du complément à un anticorps spécifique de la maladie, comme une suspension de bacilles typhiques a un pouvoir antigénique vis-à-vis des anticorps élaborés par le sujet contaminé.

Aussi, dès 1909, Boas pratique sur les sérums des syphilitiques des dilutions en eau physiologique identiques à celles ayant cours dans les autres séro-diagnostic : la première réaction quantitative était née.

Mais bientôt, Levaditi, Marie et Landsteiner montrent que les extraits alcooliques d'organes sains peuvent jouer le même rôle antigénique ; le fondement immunologique de la réaction était alors bien compromis et, à partir de ce moment, on fait de la réaction de Wassermann un test non spécifique, mystérieux, dont les « antigènes empiriques » révèlent une « réagine » suivant un mécanisme qui ne saurait relever de l'immunologie.

Pourtant, les cliniciens, considérant peu à peu les avantages diagnostiques d'un tel test, essaient bientôt de différencier des

réactions très positives, positives, douteuses et négatives : on voit alors apparaître des appréciations quantitatives dans des réactions que l'on pourrait appeler à « un tube » puisque l'étude du sérum ne requiert qu'un seul tube, mis à part le témoin, par opposition aux méthodes utilisant plusieurs tubes-réactions.

I. — LES RÉACTIONS « QUANTITATIVES » A UN TUBE

La technique de fixation du complément avait été à l'origine d'une tentative d'appréciation du degré de positivité d'un sérum par l'évaluation de l'intensité de l'hémolyse. Vernes et Jeanselme introduisent, en effet, des échelles colorimétriques réalisées avec diverses solutions de fuschine et d'acide picrique : la comparaison des couleurs obtenues par ces dilutions avec celle de l'hémolyse du tube-réaction permet de chiffrer celle-ci ; par la suite cette échelle est remplacée par une échelle à hémolyse d'hématies ; les résultats varient entre Ho et H8, méthode encore employée en France, soit sous cette forme, soit en employant une notation par croix : + + + + + ou 0.

Si cette technique permet une certaine classification des sérums faiblement positifs, elle n'autorise pas à juger du taux de réagines contenues dans les sérums très positifs et ne donne aucune possibilité de réaliser une distinction entre tous les sérums classés Ho ou + + + +, surtout avec les réactions modernes qui ont un seuil de positivité très bas ; nous verrons que le taux d'anticorps peut baisser considérablement sans que le nombre de croix de la sérologie qualitative change.

Les réactions de flocculation subirent la même codification ; mais c'est à Vernes que revient le mérite d'avoir tenté de mettre au point une réaction qu'il voulait vraiment quantitative, un procédé de « syphilimétrie », en proposant sa réaction au péréthynol : appréciation de la densité optique d'un sérum par addition à ce dernier d'une solution de péréthynol préparée à partir du cœur de cheval. Pour cet auteur, la densité optique correspond au taux de pallidine, sécrétion du tréponème, qui se trouverait dans le sérum expertisé. Il y aurait proportionnalité entre le chiffre

déterminé au photomètre et la teneur en pallidine puisqu'au terme d'une expérience, il constatait que si à un sérum négatif on ajoutait de la pallidine en quantité croissante, la densité optique du mélange augmentait en proportion. Certains auteurs, tel Jaubert de Toulon, utilisent encore cette méthode, mais elle n'est pas réellement quantitative : ainsi que le fait remarquer P. Durel la lecture ne porte que sur une seule dilution de sérum: « on n'étudie qu'un seul point de la courbe de réaction au lieu d'établir cette courbe elle-même ».

Enfin, la **méthode immunochimique** recourt au micro-dosage de l'azote des protéines-anticorps contenues dans le précipité de réaction ; elle fut d'abord étudiée par Heidelberger et Kendall ; en France, Merklen et Berthaux l'ont appliquée en 1952 à la syphilis mais c'est une méthode longue, délicate et qui se heurte au fait que le sérum syphilitique a une très faible teneur pondérale en réagins. Ce serait là pourtant une méthode quantitative excellente bien que Merklen ait mis en garde contre le fait qu'il existe une fixation non spécifique d'azote protéique par les antigènes cardiolipidiques dans les sérums normaux et syphilitiques.

II. — LES RÉACTIONS QUANTITATIVES

A PLUSIEURS TUBES

Elles sont vraiment quantitatives en ce sens que, pour un même sérum, on fait varier les divers constituants du complexe antigène-anticorps afin de pouvoir déterminer la concentration du sérum en anticorps. Pour parvenir à ce résultat, trois techniques fondamentales furent employées.

Faire varier la quantité d'antigène entrant en réaction, afin d'établir le rapport le meilleur entre la teneur en anticorps du sérum et l'antigène réagissant. C'est le but de la technique originale de Wassermann qui en utilise trois quantités différentes ; celui-ci est, en effet, peu sensible d'où la nécessité d'une quantité importante d'antigène pour révéler un sérum faiblement positif qui n'apparaîtra que dans le tube en contenant le plus.

La réaction de Kahn utilise aussi trois quantités différentes d'antigène ; mais ici un sérum faiblement positif est positif dans le tube en contenant le moins ; par cette technique, on peut démasquer un sérum positif apparaissant négatif à cause du phénomène d'inhibition par excès d'anticorps par rapport à l'antigène présent.

Faire varier la dose de complément utilisée : on recherche combien d'unités de complément sont fixées par le complexe antigène-anticorps. C'est la méthode décrite, en 1911, par Calmette et Massol. Il semble que ce soit la solution idéale puisque la quantité de complément entrant en jeu est uniquement fonction de la teneur du sérum en anticorps ; mais pour qu'il y ait relation linéaire entre celle-ci et celle-là, il faut opérer exactement à l'optimum du système antigène-anticorps ; c'est pourquoi il faudrait adjoindre à cette variation de la dose du complément des dilutions de l'antigène : ce n'est plus alors la technique de Calmette et Massol, mais celle en hémolyse 50 % dans laquelle on détermine la quantité de complément fixée, exprimée en unités 50 %.

Enfin, **faire varier la quantité d'anticorps :** c'est la méthode dite « des dilutions » du sérum à expertiser, qui a été particulièrement étudiée aux Etats-Unis ces années dernières et à laquelle habituellement les auteurs réservent le nom de « Réaction Quantitative ». Elles visent à mettre en présence une **quantité constante d'antigène et un même volume de dilutions successives du sérum à expertiser.**

Nous avons cité les premières tentatives de Boas et nous avons vu qu'ensuite cette technique avait été délaissée, pour être reprise il y a une dizaine d'années. C'est qu'en effet cette méthode avait deux exigences qui n'étaient alors pas satisfaites :

Pour donner à la réaction un sens immunologique, il faut que l'anticorps qu'elle cherche à doser soit un **anticorps spécifique** de l'affection, sans quoi il est inutile de rechercher une telle précision. D'autre part, si l'on veut pouvoir comparer les résultats de réactions pratiquées à intervalles réguliers sur le sérum d'un malade, afin de recueillir des renseignements cliniques ou thérapeutiques, il faut que les éléments réagissant soient toujours identiques à eux-mêmes, en particulier que **l'antigène** ait la même sensibilité

d'un test à l'autre, sans quoi il est impossible de tenir compte des variations du taux d'anticorps.

Or, les antigènes empiriques ne sont pas de constitution simple et varient d'un lot à l'autre : qu'il s'agisse de l'antigène de Wassermann ou de ceux plus étudiés de Bordet-Ruellens, Démoûlières, Debains, Demanche, Kahn... tous étant préparés à partir d'organes, cœur de bœuf ou foie humain, donc de composition mal définie.

C'est pourquoi les sérologistes n'ont vraiment commencé à pratiquer des réactions quantitatives que lorsque Miss Pangborn eut montré la possibilité de réaliser un antigène syphilitique de structure chimiquement définie (cardiolipine + lécithine + cholestérol), et qui par là-même était susceptible d'être reproduit toujours identique à lui-même, d'autant plus que l'Office Mondial de la Santé, en 1951, codifiait la synthèse de cet antigène cardiolipidique.

Disposant dès lors d'un antigène constant et stable, qu'ils pouvaient titrer facilement par la méthode de Boerner-Luckens, les sérologistes pouvaient réaliser le vœu des syphiligraphes : suivre les syphilitiques tout au long de leur maladie en établissant une courbe d'évolution des anticorps, anticorps qui, nous allons le voir, sont bien spécifiques de l'affection.



CHAPITRE III

L'ANTICORPS ANTILIPOIDIQUE DANS LA SYPHILIS

(Alias : réagine syphilitique - anticorps de Wassermann - anticorps L
des auteurs italiens)

La raison d'être de la sérologie quantitative est étroitement liée, nous l'avons vu, à la connaissance de la nature de l'anticorps syphilitique ; elle ne peut avoir une signification que si la « réagine » est véritablement un anticorps.

I. — CONCEPTION ANCIENNE DE LA RÉAGINE

Le mécanisme et la nature des réactions sérologiques ont longtemps paru énigmatiques. Les bases théoriques de la réaction de Wassermann furent ébranlées lorsque Landsteiner et Levaditi découvrirent la propriété antigénique des extraits alcooliques d'organes normaux ; l'antigène apparaissait alors comme n'ayant aucun rapport avec la suspension tréponémique ; par voie de conséquence, l'anticorps qu'il permettait de mettre en évidence était dépourvu de toute spécificité : la réaction ne devenait plus qu'une « réaction de labilité colloïdale » due aux modifications physico-chimiques des sérums de syphilitiques causées par des « réagines ».

Lorsque, pour rendre plus sensibles les antigènes utilisés, les sérologistes employèrent du cholestérol, cette conception ne pouvait faire que se confirmer : quels rapports y avait-il entre ce corps et le *treponema pallidum* ?

Enfin, lorsque l'on injecte à un animal une suspension de bacilles typhiques, cet antigène fait développer dans l'organisme de l'animal en expérience des anticorps spécifiques ; or, en injectant l'antigène classique ou la cardiolipine on ne peut obtenir d'anticorps. **La réagine donc n'a aucune propriété d'anticorps.**

L'étude des fausses positivités, l'existence de sérologies nettement positives dans des accès palustres, des pneumonies primitives atypiques, ne font qu'apporter des arguments aux auteurs qui refusent tout fondement immunologique à la réaction de Wassermann.

II. — NOUVELLE SIGNIFICATION DE LA RÉAGINE

Sacks, Klopstock et Weil, à partir de la notion d'antigène haptène établie par Landsteiner en 1923 et définie par cet auteur comme « une substance réagissante non immunisante », démontrent que si l'on complète l'antigène de Wassermann, véritable haptène, en le couplant avec des protéines telles que celles contenues par exemple dans du sérum de porc, cet antigène devient immunisant et des anticorps homologues sont retrouvés dans le sang de l'animal inoculé.

En 1930, Eagle donne une explication physique du rôle du cholestérol en tant qu'agent favorisant l'action de l'antigène : les cristaux de cholestérol augmentent la surface réagissante de l'antigène cardiolipidique insoluble car chaque particule de cholestérol est un point d'appel pour l'antigène.

Par la suite, Heidelberger, au moyen des méthodes quantitatives immuno-chimiques, reposant sur le titrage de l'azote de l'anticorps entrant en réaction, établit que 0,003 mg de protéine-anticorps par centimètre cube de sérum suffit à produire la positivité

d'un test de floculation : il constate alors l'analogie du processus avec celui qui se déroule dans toute réaction antigène-anticorps.

Poussant plus loin les investigations, Davis et Coll., en 1945, Merklen, en 1952, réussissent à définir la réagine par sa mobilité électrophorétique : elle migre avec les globulines γ les plus mobiles γ_1 et β_2 , caractère physico-chimique habituel aux anticorps.

En 1952, D'Alessandro apporte, au XXXVIII^e Congrès de la Société Italienne de Dermatologie et Syphiligraphie, les résultats de recherches sur les « anticorps diagnostiques » dans la syphilis. Il établit que dans le Tréponème de Reiter trois antigènes sont présents : l'un de nature protidique qu'il appelle TL (thermolabile), un autre de nature polysaccharidique TS (thermostable), et un troisième de structure lipoïdique L, lequel, extrait par l'alcool et l'éther, se démontre, du point de vue sérologique, superposable aux extraits alcooliques d'organes et à la cardiolipine. Ainsi, l'antigène de Wassermann et son produit pur l'antigène cardiolipidique se trouvent avoir la même structure qu'une fraction du tréponème lui-même : **l'antigène est de nature spécifique.**

Parallèlement, l'Ecole Italienne démontre expérimentalement qu'à chacun des antigènes ci-dessus énumérés correspond dans le sérum syphilitique un anticorps différent : anticorps antiprotidique TL, antipolysaccharidique TS et antilipoïdique L. Ce dernier s'avère aussi distinct de l'anticorps TL qu'il l'est de l'immobilisine, suivant les travaux de Vaisman et Hamelin.

A partir de ce moment, **la réaction de Wassermann apparaît comme une véritable réaction immunologique** : elle emploie un antigène apparenté étroitement au germe pathogène et met en évidence, non pas une substance obscure, mais une protéine bien définie, isolée, possédant toutes les propriétés des autres anticorps.

Dans la suite de ce travail lorsque nous parlerons de l'anticorps syphilitique, il faudra entendre l'anticorps antilipoïdique. Les réactions que nous nous sommes proposés d'étudier n'utilisent que l'antigène cardiolipidique et donc ne titrent qu'un des anticorps ci-dessus nommés.

La nature anticorps de la réagine étant ainsi bien établie, il paraît logique d'appliquer à son dépistage les méthodes de dilutions employées en Immunologie générale.

Merklen et Berthaux, en 1952, étudiant la nature chimique des réagines, justifient l'appréciation quantitative de la positivité sérologique par les techniques de recherche des positivités-limites sur le sérum dilué. Les auteurs, pour ce faire, précipitent les globulines-anticorps de sérums syphilitiques par des concentrations croissantes de sulfates d'ammonium et sur les fractions précipitées ils pratiquent des tests quantitatifs par la méthode sérologique du test de V.D.R.L. : ils constatent que plus la fraction est riche en globulines, plus la positivité apparaît à des dilutions supérieures.

Ceci établit non seulement que les réagines se trouvent bien dans les globulines et dans celles les plus facilement précipitables, c'est-à-dire les γ globulines, mais aussi que **les réactions quantitatives rendent un compte fidèle de la teneur en anticorps des sérums étudiés** et que les positivités des dilutions varient proportionnellement au taux d'anticorps.

CHAPITRE IV

MATÉRIEL D'ÉTUDE ET MÉTHODES

I. — LES SÉRUMS ÉTUDIÉS

Nous nous sommes surtout attachés à l'étude des sujets qui ont pu être suivis pendant assez longtemps. Un seul test quantitatif pratiqué n'ayant aucune valeur, tous les malades faisant l'objet de ce travail ont eu des examens sérologiques répétés, tant en réaction de fixation du complément qu'en réaction de floculation. Le nombre de tests qu'ont subi nos patients varie de trois à dix, un test comprenant une réaction quantitative aux deux modes.

Au total, au cours de près de trois années, **239 malades** ont été expertisés. Ils se répartissent ainsi :

— **159 syphilitiques certains**, hospitalisés ou consultants du Service de Dermato-Vénéréologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Des Genettes (Médecin-Commandant Olivier) et dont la plupart ont eu un ou plusieurs tests d'Immobilisation du Tréponème* pratiqués au Laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine de Lyon (Professeur R. Sohier, Docteur J. Thivolet), quelques-uns ayant eu un test quantitatif. Tous ces sérums ont subi, à chaque expertise, au laboratoire de l'hôpital (Professeur Agrégé Fr. Bénazet, M. Bazin) le clavier sérologique habituel, à savoir : deux réactions d'hémolyse Kolmer et Debains, et deux réactions de flocu-

* Nous emploierons dans la suite de cet exposé les abréviations :

T.I.T. : pour désigner le test d'immobilisation du tréponème.

S.C. : pour la sérologie classique « qualitative ».

S.Q. : pour la sérologie quantitative (techniques de Kolmer et de Kline).

lation Kahn et Kline, toutes réalisées avec des antigènes reconstitués de l'Institut Pasteur.

Parmi ces 159 malades : 11 étaient atteints de syphilis primaire, 26 de syphilis secondaire, 13 de syphilis tertiaire, 6 de formes nerveuses, 11 de syphilis congénitale et 92 de syphilis latente sérologique.

— **24 sujets atteints d'autres affections** que la syphilis mais présentant une sérologie classique positive en Kolmer ou en Kline; pour chacun d'eux un T.I.T. a été pratiqué. Ces malades, tous de l'Hôpital Des Genettes, relèvent soit du Service des Contagieux (Professeur R. Sohier), soit du Service de Pneumo-Phtisiologie (Médecin-Commandant Boucher). Ils comprennent : 15 paludéens, 2 mononucléoses infectieuses, 1 ictère viral, 2 amibiens rapatriés récents, 1 primo-infection, et 3 pneumonies primitives atypiques.

— Enfin, il nous a été donné d'étudier **56 sérums provenant de malades syphilitiques** hospitalisés ou traités à la Clinique Dermato-Vénéréologique (Professeur J. Gaté) ; malheureusement, il nous a été difficile, pour des raisons matérielles, de tester ces sérums à plusieurs reprises ; nous ne citerons que les observations de malades ayant fait l'objet d'examens répétés. Le clavier sérologique pratiqué au laboratoire de la Clinique Dermatologique (Professeur Agrégé J. Coudert, Mme le Docteur S. Gaté) comprend : B.W. à l'antigène cardiolipidique, Kahn, V.D.R.L., Kline.

II. — TECHNIQUE DES RÉACTIONS QUANTITATIVES EMPLOYÉES

— L'idéal aurait été de pouvoir suivre nos malades au moyen de réactions quantitatives **en hémolyse 50 %**. Cette méthode a été pratiquée par certains auteurs, à la suite des travaux de Wadsworth et de Maltaner, tels que : Stein et Dang-Van-Ngu ou Roulier. Elle a, pour avantage, d'augmenter la sensibilité de la technique car la réaction se fait alors dans une zone de plus grande variabilité donc de plus grande précision. En effet, Von Krogh, Kent et Mayer montrent que la portion moyenne de la courbe d'hémolyse d'hématies sensibilisées est une droite, entre 30 et 70 % d'hémolyse, alors que la courbe dans son ensemble a la configuration d'un S très allongé : dans cette portion, à une très faible variation du complément correspond une variation importante du nombre d'hématies sensibilisées, et par là-même la

plus petite quantité de complément utilisée dans la réaction sera définie avec précision dans la lecture de l'hémolyse.

— Mais devant certaines difficultés techniques rencontrées par suite des nombreux titrages nécessaires, et tenant compte de l'avis des auteurs qui ont étudié parallèlement les méthodes à 50 % et à 100 % d'hémolyse sans trouver dans le domaine pratique un gros avantage à la première technique, nous nous sommes bornés à pratiquer des réactions quantitatives classiques. Nous exposerons ultérieurement les raisons justifiant le choix des méthodes utilisées.

A) Technique de la réaction quantitative de Kolmer.

- a) L'**antigène** utilisé n'est pas celui de Kolmer, mais l'antigène reconstitué cardiolipidique de l'Institut Pasteur. Nous avons vu précédemment que les réactions quantitatives, pour être facilement interprétables, devaient utiliser un antigène de composition constante. Ce dernier est préalablement titré par la méthode de Boerner-Luckens, le titre exprimant le nombre de volumes d'eau physiologique dans lesquels il faut mettre en suspension un volume de la solution alcoolique d'antigène pour préparer la suspension utilisée dans la réaction : ici le titre est de 200.

- b) Le **titrage du complément**. Le complément que nous avons utilisé est du sérum de cobaye frais, conservé en solution hypertonique de Mounier.

— 9 tubes à hémolyse dans lesquels on dispose 0,5 cc. d'antigène dilué suivant le titre, puis des quantités croissantes de complément : 0,10 - 0,15 - 0,20... 0,50 cc. ; on complète à 2 cc. avec de l'eau physiologique.

— séjour de 30 minutes au bain-marie à 37° C. pour le temps de fixation.

— adjonction du couple hémolytique : globules rouges de mouton à 2 % du culot sensibilisés avec 2 unités de sérum hémolytique à parties égales, soit 1 cc. Le sérum hémolytique employé est celui de l'Institut Pasteur, concentré et titré.

— Lecture après une heure au bain-marie à 37° C. L'unité de complément est indiquée par le premier tube qui présente une hémolyse totale (unité simple par opposition à la grosse unité). Un témoin-globules rouges est employé.

- c) Les **dilutions** de sérum utilisées sont faites en eau physiologique aux taux habituels de 1/2,5 - 1/5 - 1/10 - 1/20 - 1/40, et

continuées, si nécessaire, à 1/80 - 1/160 avec une dilution intermédiaire à 1/100.

• d) **Exécution de la réaction.** Pour chaque sérum, au minimum 5 tubes-réactions et 1 tube-témoin-sérum.

— Dans chaque tube-réaction :

1 goutte de sérum à la dilution voulue, inactivé au préalable par chauffage à 56° C. pendant 30 minutes au bain-marie.

III gouttes de suspension antigénique.

VI gouttes de complément selon son titre, la réaction utilisant 2 unités simples.

— Dans le tube-témoin-sérum :

1 goutte de sérum inactivé à la dilution la moins forte, au 1/2,5. Si le sérum a un pouvoir anticomplémentaire marqué, on utilise un tube-témoin pour chaque dilution du sérum étudié.

III gouttes d'eau physiologique remplaçant l'antigène.

VI gouttes de complément selon le titre.

— Pour une série de sérums expertisés : 3 tubes-témoins généraux :

1 tube-témoin-antigène avec : III gouttes d'antigène, 1 goutte d'eau physiologique remplaçant le sérum, VI gouttes de complément.

1 tube-témoin-sérum hémolytique : VI gouttes de complément, IV gouttes d'eau physiologique pour le sérum et l'antigène.

1 tube-témoin-globules rouges : à préparer après la fixation.

— Fixation du complément de 15 à 18 heures à la glacière à 6-8° C., complétée par chauffage de 10 minutes au bain-marie à 37° C.

— On ajoute le couple hémolytique : globules rouges de mouton à 2 % du culot sensibilisés avec 2 unités de sérum hémolytique à parties égales soit VI gouttes, cela dans tous les tubes-réactions et témoins. On prépare le témoin globules rouges en même temps : XIII gouttes d'eau physiologique, III gouttes de globules-rouges. Mettre dans un bain-marie à 37° C. pendant environ une heure.

— Lire les résultats après la lyse complète dans les témoins antigène et sérum hémolytique. Les résultats sont notés de la façon habituelle de 0 à 4 croix (+ + + +) par appréciation de l'hémolyse dans le tube-réaction ; une hémolyse incomplète dans le tube-témoin-sérum doit faire rejeter le tube-réaction de dilu-

tion équivalente puisqu'elle met en évidence un pouvoir anti-complémentaire du sérum.

B) Technique de la réaction quantitative de Kline.

• a) L'**antigène** utilisé est aussi un antigène préparé par l'Institut Pasteur conformément aux indications de Miss Pangborn et codifiées par l'O.M.S. : il est constitué d'une solution alcoolique de phosphatides purifiés du muscle cardiaque (cardiolipine) et de lécithine. Cette suspension antigénique est additionnée d'une suspension de microcristaux de cholestérol.

— **Premier temps.** Préparation de la suspension de cholestérol.

On dispose 0,85 cc. d'eau distillée au fond d'un flacon de 10-20 cc. muni d'un bouchon émeri.

On prélève 0,9 cc. de la solution alcoolique de cholestérol à 1 % conservée en ampoule scellée, qu'on laisse tomber goutte à goutte dans l'eau distillée en imprimant au flacon un mouvement circulaire rapide.

— **Deuxième temps.** On prend avec une pipette spéciale 0,1 cc. de la solution antigénique gardée en ampoule scellée et on laisse couler l'antigène le long de la paroi du flacon ci-dessus. On bouche. On agite ce dernier vigoureusement pendant une minute.

Après quoi on verse 2,45 cc. d'eau physiologique à 0,85 % NaCl pur rapidement dans le flacon et l'on agite à nouveau pendant une minute.

— **Troisième temps.** Mûrissement de la suspension sensibilisée pendant 20 minutes dans une étuve à 37° C.

La suspension antigénique est prête pour l'emploi et peut être utilisée pendant 24 heures.

• b) **Exécution de la réaction.** Le sérum ayant été au préalable inactivé par chauffage à 56° C. pendant 30 minutes, on utilise les mêmes dilutions que pour la réaction de Kolmer.

La réaction s'effectue sur une lame de verre à l'intérieur d'une cellule circulaire de 15 mm. de diamètre, délimitée par une surface dépolie.

Elle consiste à mettre dans cette cellule :

— 1 goutte normale de 1/20 cc. du sérum dilué.

— 1 goutte de 1/60 cc. de la suspension antigénique. On agite mécaniquement pendant 4 minutes sur l'agitateur de Kline

qui imprime à la lame un mouvement circulaire de 5 cm de diamètre à la cadence de 120 tours/minute.

D'autres techniques, variantes de la technique originale que nous avons employée, ont été proposées, en particulier par J. Coudert et Mme Gaté.

• c) **Lecture et notation des résultats.** Immédiatement après l'agitation, on lit au microscope (grossissement 10) :

Les cristaux de cholestérol sont répartis uniformément : réaction négative. S'ils sont en amas la réaction est positive.

Amas petits et irréguliers dans un liquide non éclairci : douteux; amas moyens dans un liquide plus ou moins éclairci : ++, ++, +++ ; gros amas dans un liquide clair : ++++.

On doit examiner deux sérums-témoins pour chaque préparation antigénique : un sérum témoin négatif et un sérum positif.

III. — INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Nous avons vu que la notation que nous employons, aussi bien pour les réactions d'hémolyse que pour les réactions de floculation, est une notation à ++++. Mais, étant donné qu'il s'agit de tests quantitatifs, **nous avons retenu comme taux de positivité la dilution la plus grande donnant encore ++** en Kolmer et en Kline.

En effet, nous verrons que l'on ne peut pas tenir compte, en sérologie quantitative, d'une variation peu importante d'un test à l'autre, du fait d'oscillations de petite amplitude fréquentes du taux des anticorps syphilitiques sans rapport avec l'affection, et parce que, aussi précis que soit le manuel opératoire, il y a des variations possibles des réactifs utilisés d'un examen à l'autre.

Dans la suite de ce travail, nous exprimerons donc la positivité d'un sérum de la façon suivante : sérum x positif au 1/20 en Kolmer et au 1/10 en Kline.

Il est à noter que, dans ces conditions, **le taux de positivité réelle** est, non celui exprimé par la dernière dilution positive, mais par une dilution comprise entre celle-ci et la dilution suivante de titre double. Le recours à des dilutions intermédiaires représenterait une complication pratiquement inutile et difficilement compatible avec des examens en série.

CHAPITRE V

LE TEST QUANTITATIF ET LA RÉALITÉ DE L'INFECTION SYPHILITIQUE

Les réactions quantitatives ont été proposées par de nombreux auteurs pour différencier réactions positives vraies et faussement positives. En effet, théoriquement, puisque ces réactions titrent le taux d'anticorps syphilitiques existant dans le sérum d'un malade et que ce taux est déterminé par la mise en évidence d'un complexe spécifique antigène-anticorps, il semble qu'elles puissent être d'un très réel intérêt : il est logique de penser que, hors de la syphilis, les taux d'anticorps circulants seront inexistantes ou très faibles, alors que dans l'affection syphilitique ils seront beaucoup plus importants.

I. — INTÉRÊT DES RÉACTIONS QUANTITATIVES POUR LE DIAGNOSTIC DE LA SYPHILIS

En présence d'un malade qui vient consulter, le syphiligraphe se trouve en face de deux éventualités :

— **La syphilis est certaine** : on a la notion d'un contagement possible et le malade a présenté un chancre avec adénopathies au niveau duquel des tréponèmes ont pu être mis en évidence, la sérologie classique est positive : ici la sérologie quantitative, du point de vue diagnostique, n'a pas d'intérêt. Elle sera faite pour-

tant afin de déterminer un « jalon de départ » avant la mise en traitement.

— Beaucoup plus souvent : **le clinicien est incertain.** La sérologie quantitative peut-elle lui être utile ? Il y a plusieurs cas à considérer.

1) **L'examen clinique de la lésion n'est pas concluant.** On ne trouve pas toujours de tréponèmes à l'examen microscopique de la sérosité d'un chancre syphilitique. En l'absence d'examen au fond noir, des spirochètes saprophytes des voies génitales peuvent être confondus sur les frottis colorés avec le Tréponème. La sérologie classique faite précocement peut apparaître dissociée, ou faiblement positive, et dans le cas où on n'a pas décelé de tréponèmes, une ascension du taux des anticorps aura une réelle valeur diagnostique. L'observation 8, citée plus loin à propos d'une autre étude, montre que l'on peut rencontrer une sérologie classique très faiblement positive alors que les réactions quantitatives décèlent un taux d'anticorps qui s'élève déjà. Lorsque nous comparerons sérologies qualitative et quantitative nous verrons que celle-là est encore dissociée lorsque celle-ci est déjà positive au 1/10 ou au 1/20. On a signalé la possibilité de sérologies positives au cours de l'herpès ou plus rarement dans la maladie de Nicolas-Favre. Heymann a montré que, dans ce cas, les tests quantitatifs étaient utiles parce qu'ils mettaient en évidence un taux faible d'anticorps rétrocedant assez rapidement en l'absence de tout traitement. La sérologie classique faite alors est généralement dissociée, mais sa positivité demeure plus longtemps sans changement, surtout si le clavier habituel emploie des réactions très sensibles ; nous envisagerons ultérieurement cet avantage du test quantitatif.

2) **Il peut y avoir association de la syphilis à une lésion non syphilitique.** Ce peut être un chancre mixte, un herpès masquant une syphilis, une maladie de Nicolas-Favre associée à cette même maladie. La sérologie classique ne permet pas alors de dépister la syphilis, cachée par une affection qui peut par elle-même donner des tests positifs. Thomas ainsi que Heymann ont établi que l'augmentation nette des anticorps circulants permet un diagnostic sûr, ainsi que la stabilité du taux trouvé. Lynch a fait la même remarque pour l'association gonococcie-syphilis.

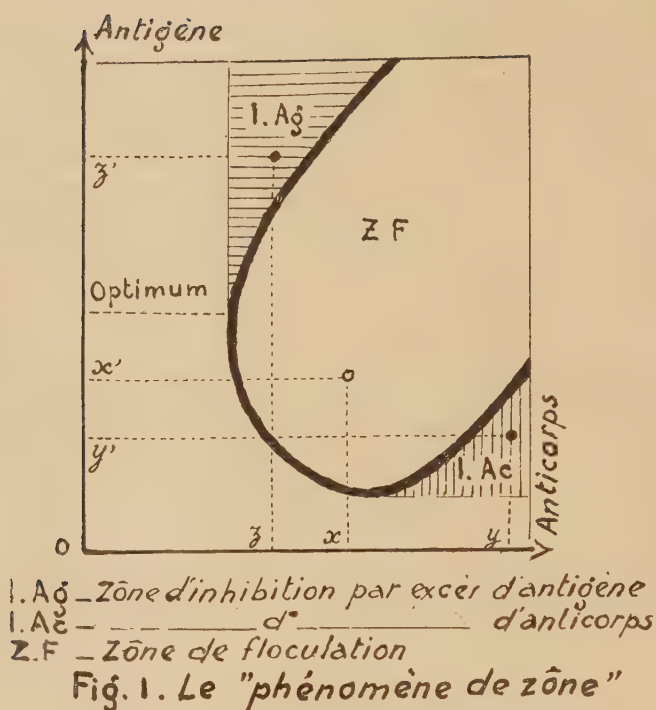
3) **L'étiologie syphilitique d'un syndrome clinique doit être précisée.** C'est par exemple le cas des manifestations neurologiques ou cardiovasculaires de la syphilis. Il peut, en effet, arriver que le médecin qui a demandé une sérologie classique n'ait pour réponse qu'une sérologie dissociée. Il sera bon alors, comme l'indiquent Joulia, Pautrizel et Texier de faire pratiquer des réactions quantitatives : il peut s'agir d'une négativité apparente d'un sérum hyperpositif, c'est-à-dire d'un phénomène de zone que nous allons maintenant étudier.

4) **La sérologie classique est dissociée alors que la syphilis est certaine.** En présence d'une syphilis dont le diagnostic a été posé en toute certitude, la sérologie classique demandée peut apparaître dissociée : des réactions d'hémolyse positives, des réactions de floculation négatives, ou très faiblement positives ; si l'on pratique alors une sérologie quantitative, celle-ci apparaît très fortement positive : ce phénomène sur lequel les auteurs ont insisté est le **phénomène de zone**. Ici, seuls les tests quantitatifs peuvent redresser une apparente « erreur » de la sérologie. Richardson, Price et Wilkinson ont montré que la floculation d'un système antigène-anticorps ne se produisait que lorsqu'il y avait un équilibre optimum entre l'antigène et l'anticorps.

Boerner et Luckens ont traduit en une courbe représentée ci-après (fig. 1) cette notion d'équilibre. On voit que de part et d'autre de la zone réactionnelle (ZF) dans laquelle chaque point de floculation correspond à une quantité équilibrée d'antigène et d'anticorps (système xx'), s'étendent deux aires où la floculation ne se produit pas :

— Une aire d'inhibition par excès d'antigène (système zz') : un sérum contenant z anticorps apparaîtra négatif alors que la quantité z qui est faible existe pourtant, cela parce que l'antigène introduit dans la réaction sera en quantité trop importante ; si dans le liquide surnageant on recherche cet antigène on pourra le mettre en évidence.

— La seconde aire où ne se produit pas la floculation est une aire d'inhibition par excès d'anticorps (système yy'). Ici le déséquilibre est inverse : un sérum possédant beaucoup d'anticorps apparaîtra négatif et dans le liquide surnageant on trouve encore des anticorps ; cela correspond au phénomène étudié par Heidelberg suivant lequel, étant donné une quantité d'anticorps fixe,



si l'on met des quantités croissantes d'antigène, le flocculat d'abord augmente de volume puis devient nul, et vice-versa.

Etant donné le graphique ci-dessus figuré, on voit qu'en faisant des dilutions de sérum, le taux d'anticorps y entrant en réaction avec y' antigène diminue jusqu'à une valeur y'' par exemple (plus proche de x que de y) qui amène le système $y'y''$ en équilibre dans la zone ZF ; la réaction qui était négative en sérum pur devient positive en sérum dilué et la plus grande positivité se trouve dans une des plus grandes dilutions.

Ce sont du reste surtout les réactions de floculation qui sont sensibles à ce phénomène. Greene, dès 1939, attire l'attention des cliniciens sur cette particularité et démontre l'intérêt des sérologies quantitatives qui seules peuvent la démasquer ; il faut la soupçonner chaque fois qu'on se trouve en présence d'une réaction de Kahn positive alors que les autres réactions de floculation sont négatives, ainsi que d'une réaction d'hémolyse. En effet, dans la réaction de Kahn, pourtant très sensible au phéno-

mène de zone, celui-ci est signalé grâce à l'emploi de plusieurs doses d'antigène si bien que les sérums hyperpositifs sont plus positifs dans le premier tube.

Pourtant les réactions d'hémolyse peuvent présenter aussi un phénomène de zone mais les auteurs notent sa relative rareté par rapport aux floculations (Joulia et Greene). Il connaît le même mécanisme de déséquilibre antigène-anticorps. En outre, une réaction peut être légèrement positive en sérum pur et de positivité notable en dilution à cause de l'influence des hémolysines naturelles. Une technique sérologique telle que celle de Demanche permet de dépister un sérum riche en ces hémolysines. Dans ce cas celles-ci sont causes d'une hémolyse plus importante que celle qui serait spécifique de la réaction ; un sérum très positif peut alors apparaître faiblement positif. La dilution du sérum diminue considérablement l'importance des hémolysines et ainsi en révèle la réelle positivité.

Nous avons pu apprécier ce rôle de la sérologie quantitative à plusieurs reprises :

L'observation 2 ci-dessous mentionnée nous en montre un exemple mineur : le Kolmer pratiqué sur sérum pur donne une positivité à ++, alors qu'en dilution on a : 1/2,5 + + + +, 1/5 + + + +, 1/10 + + + +, 1/20 + + +, 1/40 + ; le fait que l'on ait, non pas une négativité totale en sérum pur, mais seulement une positivité moindre, serait plutôt en faveur du phénomène de zone dû à la présence d'hémolysines naturelles. Nous représentons ci-dessous **les observations que nous avons pu recueillir** parmi des malades de l'Hôpital Militaire Des Genettes (fig. 2).

De ce tableau on peut déduire que le phénomène de zone, surtout fréquent en méthode de floculation, ne se rencontre, dans la majorité des cas, que pour des sérums « hyperpositifs ». C'est pourquoi divers auteurs, parmi lesquels Joulia, Pautrizel et Texier, Durel, Borel et Fribourg-Blanc, ont insisté sur le fait que les sérologies quantitatives présentaient un gros intérêt diagnostique dans les syphilis secondaires et tertiaires où ces auteurs ont noté des taux d'anticorps importants. Pour sa part, et dans ce but, Heymann propose de faire des tests quantitatifs chaque fois que l'examen clinique est en faveur d'une syphilis et que la sérologie classique est négative ou dissociée en apparence.

				SEROLOGIE QUANTITATIVE					
OBSERVATIONS	SERVICE	DIAGNOSTIC	Réactions en serum non dilué	1/25	1/5	1/10	1/20	1/40	
R0.....R	Contagieux	Syphilis primaire	KOLMER 0	+++	+++	+++	+++	0	
FER.....	Dermatologie	Syphilis sérologique	KOLMER ±	+++	+++	+++	+++	+	
FO.....	Neurologie	Tabes dorsalis	KOLMER 0	0	+++	+++	+	0	
GY.....	Laboratoire d'Hygiène	Pneumonie primi- tive atypique	KLINE 0	+++	+++	++	0	0	
R...d. F...	Contagieux	Aortite syphilitique	KLINE +	++	+++	+++	+++	++	
R0.....R	Contagieux	Syphilis primaire	KLINE ++	+++	+++	+++	+	0	
CE.....	Dermatologie	Syphilis sérologique	KLINE +	+++	+++	+++	0	0	
N° 1.058	Dermatologie	Syphilis	KLINE +	+++	+++	+++	+	0	

				TECHNIQUE KOLMER					
OBSERVATIONS	SERVICE	DIAGNOSTIC	Réactions en serum non dilué	1/25	1/5	1/10	1/20	1/40	
R0.....R	Contagieux	Syphilis primaire	KOLMER 0	+++	+++	+++	+++	0	
FER.....	Dermatologie	Syphilis sérologique	KOLMER ±	+++	+++	+++	+++	+	
FO.....	Neurologie	Tabes dorsalis	KOLMER 0	0	+++	+++	+	0	
GY.....	Laboratoire d'Hygiène	Pneumonie primi- tive atypique	KLINE 0	+++	+++	++	0	0	
R...d. F...	Contagieux	Aortite syphilitique	KLINE +	++	+++	+++	+++	++	
R0.....R	Contagieux	Syphilis primaire	KLINE ++	+++	+++	+++	+	0	
CE.....	Dermatologie	Syphilis sérologique	KLINE +	+++	+++	+++	0	0	
N° 1.058	Dermatologie	Syphilis	KLINE +	+++	+++	+++	+	0	

Fig. 2. Tableau d'observations présentant un "phénomène de zone"

5) **La sérologie classique est positive alors que la syphilis n'est pas en cause.**

— a) **Ce peut être une découverte sérologique** lors d'un examen systématique ; l'interrogatoire et l'observation clinique ne sont pourtant pas en faveur de l'affection syphilitique. Là encore la sérologie quantitative peut être utile dans le diagnostic de la maladie. Elle indiquera, en effet, le degré de positivité des réactions et nous verrons qu'un taux d'anticorps élevé doit faire considérer comme très probable la syphilis que l'on confirmera par la mise en œuvre ultérieure d'examens plus spécifiques, mais aussi plus complexes, tels que le Test d'Immobilisation du tréponème ; nous verrons aussi que ce titre élevé, non seulement oriente vers un diagnostic de syphilis mais peut permettre de préciser dans une certaine mesure le stade de cette affection. Par contre, si le taux d'anticorps est bas, il faudra envisager la possibilité de « fausses réactions biologiques ».

— b) **Les tests qualitatifs sont positifs, alors que le patient présente une maladie sans rapport apparent avec la syphilis.** Ce sont des observations assez fréquemment rencontrées, et qui constituent, improprement du reste, « **des fausses réactions** ». De nombreux auteurs ont affirmé le grand intérêt des réactions quantitatives dans cette éventualité.

Puisque nous avons vu que le sérodiagnostic de la syphilis semble actuellement être considéré comme les autres sérodiagnostics, **comment expliquer ces fausses réactions ?**

— L'Immunologie nous donne des exemples de réactions croisées : ainsi le sérodiagnostic de Weil et Félix qui utilise pour le diagnostic du typhus exanthématique la recherche d'anticorps vis-à-vis d'une suspension antigénique de proteus OX19 alors que le parasite responsable de la maladie est Rickettsia prowaseki ; il en est de même pour la plupart des rickettsioses.

Les proteus et les rickettsies ont vraisemblablement des fractions antigéniques voisines si bien que le complexe antigène-anticorps est encore spécifique ; pourquoi ne pas supposer de même une parenté antigénique entre les lipoïdes du tréponème et les plasmodium ou les virus des pneumopathies virales ? De même, lors de la pénétration de germes tels que les mycobactéries (lèpre).

— D'autre part, Joulia fait remarquer que l'antigène utilisé dans la réaction de Bordet-Wassermann est de nature lipidique et donne une suspension colloïdale en proie à divers facteurs physico-chimiques qui peuvent rompre l'équilibre de la réaction : d'où l'apparition de fausses-réactions qui ne présagent pas de l'origine immunologique du complexe formé. De plus, l'antigène lipoïdique est de nature très complexe et contient diverses substances qui en se couplant avec une protéine étrangère peuvent être antigéniques pour d'autres anticorps que l'anticorps de Wassermann ; c'est pourquoi l'antigène cardiolipidique plus simple est plus spécifique, ainsi que l'a montré Joulia sur 1600 sérums.

— Puccinelli, à la suite de travaux très poussés, conclut que l'anticorps L est une γ -globuline différenciée ce qui fait sa spécificité, mais assez peu modifiée pourtant, caractère responsable de sa relative fréquence ; un trouble important de la protidosynthèse ou du système réticulo-endothélial pourrait suffire à donner des réactions aberrantes par la libération de γ -globulines proches de l'anticorps spécifique.

— Enfin, selon la théorie de l'endoantigénicité, sous une agression quelconque, des lipoïdes tissulaires seraient démasqués et se couplant avec des protéines prendraient une potentialité antigénique apte à fournir des anticorps spécifiques de ces lipoïdes et dépistés par les réactions sérologiques.

On voit donc que la notion des réactions dites « faussement positives » ne ruine pas le fondement immunologique de la sérologie ; il semble que celles-ci soient dues à deux faits résumant la plupart des cas : l'antigène lipoïdique qui est partie même du tréponème pâle, mais existant sous une forme très voisine dans d'autres microorganismes, du fait de sa structure chimique complexe, peut être à l'origine de la formation d'anticorps pseudoglobuliniques spécifiques de cet antigène mais pouvant parfois se rencontrer hors de la syphilis.

D'autre part, l'anticorps de Wassermann par suite de sa structure de globuline spécifique assez peu modifiée peut se trouver en compétition antigénique avec des γ -globulines très proches relevant d'une perturbation de la protidosynthèse.

Il était utile de rappeler ces faits pour comprendre le rôle que peuvent jouer les réactions quantitatives dans le dépistage des fausses-réactions. De nombreux auteurs ont donné les critères qui devaient faire suspecter une fausse réaction en présence d'une

sérologie quantitative, le contexte clinique et l'interrogatoire devant faire penser à une fausse-réaction s'ils révèlent paludisme, leishmaniose, rickettsiose ou lèpre, de même que la présence dans les antécédents immédiats d'une vaccination antivariolique ou d'une pneumonie primitive atypique.

Dans la majorité des cas, le taux d'anticorps est faible lorsqu'il s'agit de fausses positivités : Joulia et son Ecole, Lynch, Coudert et MM. Olivier, Bénazet, Reboul ont insisté sur ce fait. Il est, en effet, vraisemblable que les anticorps décelés par la réaction de Wassermann et qui se seraient formés suivant une des modalités que nous avons énoncées, soient en quantité moindre que lorsque ce sont des anticorps relevant d'une infestation syphilitique.

— A.C. Kimball et H. Bauer ont étudié la teneur en anticorps qu'il était courant de rencontrer dans les fausses-réactions, soit par la méthode du V.D.R.L. quantitatif, soit par la méthode de Kolmer. C'est ainsi que dans la mononucléose infectieuse ils n'ont trouvé que des sérums positifs au 1/2 en V.D.R.L. et au 1/4 en Kolmer. Après vaccination jennérienne : V.D.R.L. au 1/2, Kolmer au 1/2.

Mais les auteurs ont surtout insisté sur le fait que **ces taux sont transitoires** ; la sérologie quantitative montre très rapidement une décroissance de cette positivité en dehors de toute thérapeutique. Kimball et Bauer, dans les observations relatées précédemment, notent une négativation au bout de 6 jours pour la mononucléose, 4 jours en moyenne dans les réactions post-vaccinales. Scott obtient une négativation totale en 21 jours avec un taux de réagines chutant immédiatement. De leur côté, Fr. Hassler et C. Harris, de même que Heymann, indiquent qu'une chute rapide sans traitement de la sérologie quantitative, et même si celle-ci n'aboutit pas à la négativation totale, doit faire rechercher une fausse positivité par des méthodes plus précises telles que le test de Nelson.

Les quelques observations que nous apportons ne peuvent avoir que l'ambition d'être confrontées avec ce qui vient d'être dit, étant donné leur nombre restreint.

Il n'a été pratiqué de réactions quantitatives en méthodes de Kolmer et de Kline que pour des sérums ayant une positivité nette en sérologie qualitative (Kolmer et Kline), à part quelques rares exceptions ; ce qui explique le peu de cas dans chaque catégorie. C'est ainsi par exemple que si nous avons utilisé la méthode

quantitative de Kahn, nous aurions une étude importante des pneumopathies virales ou du paludisme. En effet, nous verrons dans un chapitre ultérieur que les réactions de Kolmer et de Kline aux antigènes cardiolipidiques sont parmi les plus spécifiques. Chez tous ces malades la syphilis a été éliminée sur un test de Nelson-Meyer négatif. Les sujets étudiés se répartissent ainsi : 11 paludismes confirmés, 4 paludismes vraisemblables à accès fébriles récents mais sans confirmation parasitologique, 2 amibiens rapatriés depuis peu, 2 mononucléoses infectieuses, 1 ictère viral, 1 malade ne présentant dans ses antécédents ni paludisme, ni vaccination, ni pneumopathies, sans aucune notion de syphilis (T.I.T. négatif 0 %), mais ayant eu récemment une primo-infection tuberculeuse. S'ajoute à ces malades l'examen de nombreuses observations du service de Pneumologie (Médecin-Commandant Boucher) de l'Hôpital Des Genettes, de sujets ayant présenté des réactions de Kahn positives au cours de pneumopathies ou bronchites virales ; nous n'y avons relevé que trois malades ayant une réaction de Kolmer ou de Kline positive en sérum pur.

Les réactions pratiquées ont donné les résultats suivants :

— Parmi les 15 paludéens présentant un test de Kolmer ou de Kline positif en sérum pur :

3	ont un Kolmer positif au	1/20,
4	—	— 1/10,
4	—	— 1/5,
4	—	— en sérum pur.

Seuls trois de ces malades avaient un Kline positif, dont :

1	à Kline positif au	1/10,
1	—	— 1/5,
1	—	— 1/2,5.

— Parmi les autres malades étudiés, nous relevons les taux suivants :

En réaction de Kolmer :

- 1 sérologie positive au 1/10 : 1 primo-infection (?),
- 3 sérologies positives au 1/5 : 1 ictère, 1 pneumonie primitive atypique, 1 mononucléose,
- 2 sérologies positives sérum pur : 2 amibiens.

En réaction de Kline :

- 1 sérologie positive au 1/10 : 1 pneumonie primitive atypique,
- 2 sérologies positives sérum pur : 1 mononucléose,
1 bronchite virale.

Etant donnés ces résultats on serait tenté de conclure qu'une **positivité supérieure au 1/20 en Kolmer ou en Kline ne se rencontre pas hors de la syphilis**, même pour des maladies comme le paludisme qui sont réputées donner de fausses réactions avec des taux d'anticorps très importants : c'est du moins la constatation à laquelle sont arrivés divers auteurs tels Heymann ou Holansky et Harris qui citent des taux de 256 U.K. en Kahn quantitatif correspondant à une positivité à la dilution 1/64. Nous n'avons pas utilisé le test de Kahn quantitatif ; en effet, son manque de spécificité semble permettre de dire que l'intérêt d'une telle réaction en vue du diagnostic de la syphilis est mineur ; si l'on veut juger de l'utilité diagnostique des tests quantitatifs, il faut choisir une technique qui, même en méthode qualitative, est spécifique, sans quoi les taux d'anticorps trouvés en quantitatifs n'auront pas de valeur puisqu'ils seront élevés aussi bien dans la syphilis que hors de celle-ci.

Nous retrouvons dans nos observations ce fait cité par tous les auteurs qui se sont attachés à ce problème que les positivités dans les fausses réactions, quel que soit leur taux, sont essentiellement transitoires ; cela avait apparu en sérologie classique, ici le phénomène est encore plus net. En voici quelques exemples :

— (1) **Le..., h., 34 ans** (service du Professeur Sohier).

Paludisme de reviviscence à plasmodium vivax. Accès confirmé.

Le 6 novembre 1952 : Splénomégalie ++, hépatomégalie +*.

Le 10-11-52 : Kline : + + + +, Kahn : + + + +, Kolmer : + + + +, Debains : + + + +.

Kolmer Q** : + + + 1/20, Kline Q : + + 1/10.

Le 18-11-52 : Kline : + + + +, Kahn : + + + +, Kolmer : + + + +, Debains : + +. T.I.T. 0 % I.S.

Kolmer Q : + + + 1/20, Kline Q : + + 1/5.

* Nous employons pour chiffrer le degré d'hépto-splénomégalie la notation suivante :
+ pour un débord sous-costal de un travers de doigt,
++ pour un débord sous-costal de deux travers de doigt.

** Nous employons la lettre Q pour les tests quantitatifs : ainsi Kolmer Q.

Le 9-12-52 : Kline : 0, Kahn : + + +, Kolmer : + +, Debains : 0.
Kolmer $\varnothing$: 0 1/2,5, Kline $\varnothing$: 0 1/2,5.

Le 9- 2-53 : toute la sérologie qualitative et quantitative est négative.
Donc, 12 jours après l'accès, le Kline $\varnothing$ amorçait une courbe descendante, et un mois après l'accès, tout était négativé.

— (2) Ba..., h. (service du Professeur Sohier).

Accès palustre à plasmodium vivax confirmé le 25-7-52. Splénomégalie + + + +. Sérologie palustre (Le Bourdelles et Henry) : douteuse. Sérologie hépatique transitoirement positive.

Le 28-7-52 : Kline : 0, Kahn : 0, Kolmer : + +, Debains : 0.
Kolmer $\varnothing$: + + + 1/20.

Le 4-8-52 : toutes les réactions sont négatives. T.I.T. : 0 % I.S.
Ici, la négativation a donc été obtenue en 8 jours.

— (3) Ho..., h. (service du Professeur Sohier).

Accès palustre à plasmodium vivax le 24-5-52.

Le 27-5-52 : toute la sérologie est négative.

Le 3-6-52 : Kline : 0, Kahn : 0, Kolmer : + +, Debains : 0.
Kolmer $\varnothing$: + + 1/10.

Le 7-6-52 : toute la sérologie est à nouveau négative. T.I.T. : 17 % I.S.

— (4) Pe..., 23 ans, h. (service du Professeur Sohier).

Paludisme à plasmodium falciparum ; dernier accès aux dires du malade en novembre 51. Sérologie hépatique positive (Hanger et Mac Lagan).

Le 7-6-52 : Kline : 0, Kahn : 0, Kolmer : + + +, Debains : 0. T.I.T. : 4 % I.S.
Kolmer $\varnothing$: + + + 1/5.

Le 23-6-52 : toute la sérologie est négative.

— (5) De..., f. (CIIM) *.

Primo-infection récente, pas de notion de spécificité. Pas de pneumopathie, ni de vaccination, ni de paludisme.

Le 2-5-52 : Kline : 0, Kahn : 0, Kolmer : + + + +, Debains : + + + +.
T.I.T. : 0 % I.S.
Kolmer $\varnothing$: + + + 1/10.

Le 16-6-52 : Kline : 0, Kahn : 0, Kolmer : + +, Debains : + +. T.I.T. : 17 % I.S.
Kolmer $\varnothing$: + + 1/5.

Le 2-7-52 : Kline : 0, Kahn : 0, Kolmer : +, Debains : 0.
Kolmer $\varnothing$: 0 1/2,5.

S'agit-il dans cette observation d'une fausse réaction consécutive à la primo-infection récente ? Toujours est-il que la négativation du Kolmer s'est effectuée en deux mois, en l'absence de tout traitement.

* Lire : « Centre d'Incorporation des Infirmières Militaires ».

— (6) Bou..., h., 21 ans (service de pneumo-phtisiologie. Dr Boucher).

Malade hospitalisé le 20-10-53 pour état grippal avec ombre hilaire paracardiacque gauche labile ; présence de pneumocoque pathogène pour la souris.

Le 10-11-53 : Kline : ++, Kahn : ++, Kolmer : 0, Debains : 0. T.I.T. : 0 % I.S.

Kolmer et Kline $\varnothing$: négatifs.

Le 1-12-53 : Kline : ++, Kahn : ++, Kolmer : $\pm$, Debains : 0. T.I.T. : 5 % I.S.

Kolmer $\varnothing$: ++ 1/2,5, Kline $\varnothing$: 0.

Le 28-1-54 : Kline : +, Kahn : ++, Kolmer : +++, Debains : 0. T.I.T. : 0 % I.S.

Kolmer $\varnothing$: +++ 1/5, Kline $\varnothing$: 0.

Le 15-2-54 : toute la sérologie est négative.

Ici, la négativation a été plus longue puisqu'il a fallu près de 3 mois pour l'obtenir.

— (7) Val... Ph., 21 ans (service du Professeur Sohier).

Mononucléose infectieuse. Arrivé au service le 10-8-55.

A l'entrée : angine érythémato-pultacée, asthénie, adénopathies sous-maxillaires et cervicales antérieures bilatérales.

Splénomégalie ++. Réaction de Paul Bunnell. Davidsohn : agglutination 1/160. Agglutinines absorbées par les globules rouges de bœuf. Numération. Formule sanguine : 4.500.000 globules rouges. Globules blancs : 15.200, dont :

polynucléaires : 36 %.

mononucléaires : 64 % :

Lymphocytes : 47,

Monocytes : 14,

Cellules à protoplasme hyperbasophile : 3.

Sérologie hépatique : négative.

Sérologie syphilitique : Kline : 0, Kahn : 0.

Kolmer : +++, Debains : 0.

Kolmer $\varnothing$: +++++ 1/5. Test d'immobilisation du tréponème : 0 % I.S.

Le 20-10-55 : Numération formule : 4.300.000 globules rouges. 16.400 globules blancs.

Polynucléaires : 28 %.

Mononucléaires : 72 %.

Lymphocytes : 27,

Monocytes : 6,

Cellules bleu de Copenhague : 3,

Cellules fragilisées : 36.

Sérologie syphilitique : identique à la précédente.

Kolmer $\varnothing$: +++++ 1/5.

Le 2-11-55 : Kolmer $\varnothing$: 0. Négativité en sérum pur.

La négativation a donc demandé trois semaines.

Nous voyons donc que la **sérologie quantitative est utile dans les fausses-réactions** parce qu'elle met en évidence un **taux bas de réagines** et surtout une **chute rapide de ce dernier, en l'absence de traitement**.

Néanmoins, son interprétation reste délicate : si l'on fixe au 1/20 le taux maximum auquel les fausses-réactions peuvent conduire, on doit constater que nombre de syphilis (voir chapitres de la syphilis non traitée et traitée) ont des titres du 1/10 ou du 1/20 ; par conséquent, en présence d'un 'taux bas le médecin devra envisager la possibilité d'une fausse-réaction mais aussi ne pas oublier l'éventualité d'une syphilis à titre peu élevé ; on voit alors que le test quantitatif ne peut permettre de faire un diagnostic sûr que seul le test de Nelson pourra affirmer. C'est surtout par la mise en évidence du caractère transitoire de la montée des anticorps que la sérologie quantitative est intéressante : mais encore là, on se heurte au fait que bien souvent le clinicien est obligé de rendre au malade une réponse rapide, ce qui diminue la valeur de cette technique. Il semble donc que du point de vue diagnostique, la sérologie quantitative, quoique utile, ne peut pas être déterminante.

6) **Les tests sérologiques classiques peuvent être ininterprétables**, en méthode de fixation du complément. C'est le cas lorsqu'un sérum a un pouvoir anti-complémentaire : c'est-à-dire que dans la réaction comprenant un tube-réaction (avec sérum, antigène, complément, complexe hémolytique) et un tube-témoin (sérum, eau physiologique remplaçant l'antigène, complément et couple hémolytique), le tube-témoin n'est pas hémolysé ; la réaction ne peut alors être lue.

Ce pouvoir anticomplémentaire qu'ont certains sérum peut être primitif ou secondaire, dû à de nombreux facteurs (thèse Dayot). Seule la sérologie quantitative peut fournir une réponse. En effet, Kimball a montré que diluer le sérum diminuait ce pouvoir, si bien que très souvent un sérum anticomplémentaire à l'état pur ne l'est plus dilué ; si la réaction est encore positive, cette positivité pourra être décelée alors qu'en sérum pur elle ne pouvait être affirmée.

C'est par exemple, le cas des observations 11,, 15 et 24 ci-dessous mentionnées.

7) Enfin, il est un problème sur lequel les auteurs américains ont particulièrement insisté : c'est **celui du diagnostic de la syphilis chez le nouveau-né, né de mère syphilitique.**

Nous n'avons malheureusement pas pu étudier ce chapitre important, faute d'avoir pu nous procurer d'observations de tels malades.

Les auteurs sont unanimes à reconnaître que la sérologie quantitative est ici très utile. « La réaction de Wassermann obtenue avec le sang de l'extrémité placentaire du cordon ne fait pas un diagnostic de syphilis de l'enfant, mais de syphilis de la mère ; on rencontre le même phénomène avec le sang de ponction veineuse de l'enfant. » Cette loi, connue sous le nom de **loi de Fildes**, met en évidence le fait que les anticorps syphilitiques traversent la barrière placentaire comme les autres anticorps et se trouvent dans le sang de l'enfant à la naissance. Ainsi en constatant une sérologie positive chez un nouveau-né, le clinicien se trouve en présence d'un problème important à résoudre : l'enfant a-t-il été contaminé par sa mère, est-il atteint de syphilis congénitale ou bien est-ce un simple passage d'anticorps, analogue à ce qui se passe pour ceux de la rougeole par exemple, sans affection chez l'enfant ?

Dunham, dès 1932, avait montré que la sérologie classique pouvait résoudre ce problème par sa négativation progressive, mais cela au bout d'un temps d'observation très long, si bien que le traitement était en général commencé, par souci de sécurité de la part du médecin, avant que la sérologie se soit négativée ; ce qui avait fait dire à Cruickshand que la réaction de B.W. n'avait pas d'intérêt diagnostique ; de toute façon le médecin ne pouvait se prononcer avant au moins 70-80 jours.

Faber et Christie, en 1936, utilisèrent des tests quantitatifs de Wassermann, pensant que par cette méthode ils pourraient résoudre le problème très rapidement : en effet, si l'on titrait les anticorps, on verrait que dans le cas d'un simple passage, le taux diminue puisqu'il s'agit alors d'une élimination, tandis que dans le cas d'une syphilis congénitale, l'enfant, fabriquant lui-même des anticorps, le taux augmente. C'est ce que ces auteurs constatèrent sur une statistique assez importante. Dans le travail de Christie, 14 enfants nés de mère syphilitique sont suivis ; 11 se négativent entre 22 et 90 jours, 3 demeurent positifs. Nous représentons ci-dessous la variation des anticorps chez l'enfant contaminé

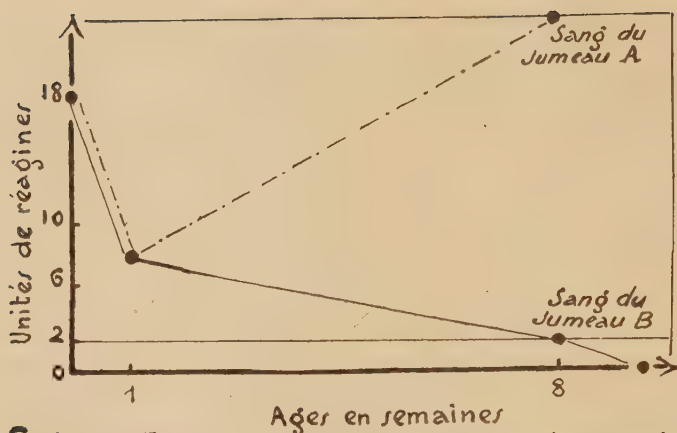
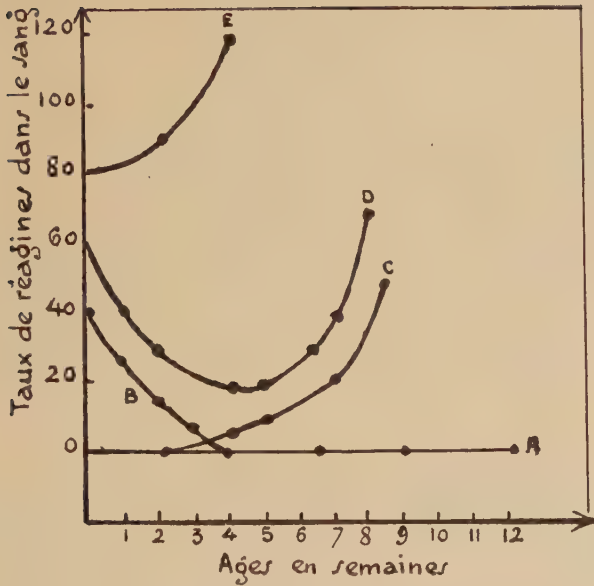


Fig. 3. Taux d'anticorps dans la syphilis congénitale du nouveau-né (D'après CHRISTIE)

et chez l'enfant sain, en fonction du temps ; ce graphique (fig. 3) est emprunté à Christie et concerne deux jumeaux, l'un malade, l'autre sain : nous voyons que dès la deuxième semaine le diagnostic pouvait être porté. Pourtant, il ressort de l'étude de Scott, dont nous reproduisons un schéma (fig. 4), que les courbes d'évolution des anticorps peuvent avoir divers aspects : en A et B des nouveaux-nés non syphilitiques, en C, D et E des syphilis congénitales, en particulier la courbe D qui peut, au départ, en imposer pour un taux régulièrement décroissant. Il semble qu'un diagnostic certain ne puisse, même avec les méthodes quantitatives, être porté avant la sixième semaine.

A ce point de vue, il est intéressant, comme le notent Heymann et Hassler, de comparer les taux d'anticorps dans le sang de la mère et dans le sang de l'enfant, à la naissance : un taux identique ou légèrement inférieur chez l'enfant par rapport à la mère serait en faveur d'un simple passage d'anticorps, alors qu'un taux chez l'enfant supérieur à celui de la mère serait un signe de contamination.

Il semble qu'il vaudrait mieux dans ce cas particulier employer des réactions quantitatives aux deux modes : une d'hémolyse et une de floculation. En effet, dans le cas d'une contamination du nouveau-né, les écarts de taux doivent être restreints. Dans le cas où les anticorps ne font que passer à travers le placenta on



**Fig. 4. EVOLUTION DU TAUX D'ANTICORPS
CHEZ DES NOUVEAUX-NÉS
NÉS DE MÈRES SYPHILITIQUES
(D'après SCOTT et CLARK)**

devrait noter selon la théorie de Rein et Kostant un écart très important entre les deux types de réactions, s'il est vrai, comme le pensent ces auteurs, qu'il existe deux sortes d'anticorps : les uns univalents responsables des réactions d'hémolyse pouvant traverser le placenta, les autres bivalents responsables des réactions de floculation qui présenteraient le caractère d'être arrêtés par le placenta.

Quoi qu'il en soit, nous constatons que les réactions quantitatives sont ici indispensables pour pouvoir affirmer un diagnostic dans un délai raisonnable.

II. — CONCLUSIONS

Les réactions quantitatives semblent être de valeur inégale du point de vue de l'intérêt diagnostique.

— **Elles sont seules à pouvoir permettre** la découverte d'un phénomène de zone, l'étude d'un sérum anticomplémentaire ; seules elles donnent la possibilité de préciser s'il s'agit chez un nouveau-né, né de mère syphilitique, d'anticorps maternels ayant traversé le placenta ou d'anticorps traduisant une syphilis congénitale.

— **Mais leur application à l'étude des « fausses-réactions » n'apporte pas une précision de très grande valeur.** Théoriquement, elles devraient être très utiles en mettant en évidence le caractère passager du taux des anticorps et le niveau peu élevé de ce taux. Or, dans la pratique :

— Constater un titre bas d'anticorps syphilitiques ne veut pas dire à coup sûr : fausse-réaction ; de nombreuses syphilis latentes ont des titres de même valeur ; cette découverte indique pourtant au clinicien la possibilité d'une fausse-réaction.

— Constater un taux élevé n'amène qu'une précision de plus à une sérologie classique généralement uniformément positive et permettant d'affirmer la syphilis ; dans les affections syphiloïdes les tests quantitatifs n'ont pas d'intérêt étant toujours très positifs.

D'autre part, le caractère transitoire de l'ascension des anticorps, pour très intéressant qu'il soit, nécessite pour la mise en évidence un laps de temps assez long que le clinicien ne peut pas toujours s'accorder.

— **Pourtant**, si l'on pratique une sérologie quantitative aux deux modes (hémolyse et floculation), il est bien rare que les deux tests soient positifs et selon Merklen, s'ils le sont, il y a un écart important entre les deux titrages ; dans nos observations parmi

24 sérums ayant donné des fausses positivités, chez seulement 3 malades, soit 12 %, les tests étaient positifs aux deux modes.

En résumé, la sérologie quantitative, utile certes, mais ne pouvant pratiquement pas différencier à coup sûr une réaction positive vraie d'une fausse réaction biologique, ne paraît pas répondre du point de vue diagnostique, à ce que théoriquement on pouvait attendre d'elle.

CHAPITRE VI

LES TESTS QUANTITATIFS AU COURS DE LA SYPHILIS NON TRAITÉE

On peut se faire une idée de l'évolution du taux des anticorps au cours de la syphilis non traitée en reconstituant cette courbe à partir de nombreuses observations de malades pris aux divers stades de l'affection et ayant subi une sérologie quantitative avant la mise en traitement.

I. — CONSIDÉRATIONS SUR L'ÉVOLUTION DES ANTICORPS DE LA SYPHILIS

Nous nous proposons, avant de définir l'allure générale de la courbe d'évolution, de passer en revue le comportement des anticorps pour chaque stade de la maladie.

A) Evolution différente des divers anticorps de la syphilis.

Nous ne pouvons suivre l'évolution des anticorps décelés par les antigènes cardiolipidiques sans procéder à un bref rappel de l'évolution des divers anticorps diagnostiques, dont l'anticorps L des auteurs italiens, ou antilipoïdique, n'est qu'un élément.

Nous ne parlerons dans ce paragraphe que des anticorps ayant fait l'objet d'applications pratiques importantes : c'est-à-dire les anticorps antitréponémiques et les immobilisines.

— **L'évolution des anticorps antitréponémiques** au cours de la syphilis a été étudiée sur un nombre important de malades par l'Ecole Italienne de Puccinelli et reprise dans divers travaux depuis (thèses Brottes, Lartigau). Il semble que l'anticorps thermolabile TL apparaisse dans le sang, le premier, lors de la syphilis primaire, vers le cinquième jour après la lésion, les anticorps L apparaissant vers le 11^e-13^e jour seulement. Dans la syphilis secondaire et tertiaire les taux d'anticorps TL, d'abord très élevés, chutent par la suite mais sont toujours présents, même dans les localisations nerveuses de l'affection. Par contre, dans les syphilis latentes de vieille date ou congénitales sans manifestations cliniques les taux sont très bas ; pour Puccinelli, la présence de l'anticorps TL dans le sérum est un indice de persistance du tréponème dans l'organisme, alors que l'anticorps L peut demeurer chez d'anciens syphilitiques à titre de « cicatrices sérologiques ».

— **L'évolution des immobilisines** nous intéresse davantage ; dans la suite de ce travail nous aurons à comparer les résultats donnés par la sérologie quantitative avec les antigènes cardiolipidiques aux résultats fournis par le test d'immobilisation du tréponème, qualitatif ou quantitatif. Or, cette évolution a été étudiée en détail par Nelson et ses collaborateurs, par l'Ecole Parisienne de Durel, Borel et Fribourg-Blanc, et à Lyon par MM. Sohier, Fr. Bénazet, Thivolet, Rolland, Tarbes, de même que par l'Ecole de l'Antiquaille dirigée par M. le Professeur J. Gaté.

Les immobilisines apparaissent tardivement dans le sérum des sujets contaminés et ce n'est que vers la fin du stade primaire que le T.I.T. se positive. Ensuite le test de Nelson-Mayer demeure positif et de façon pratiquement constante, dans les syphilis tertiaires, nerveuses, latentes, ne présentant jamais de tendance à la négativation spontanée, comme cela se produit avec les anticorps antilipoïdiques : la courbe que nous avons reproduite, établie par Nelson, résume l'évolution des anticorps immobilisants (voir fig. 9).

B) Les anticorps lipoïdiques dans la syphilis primo-secondaire non traitée.

Les anticorps lipoïdiques apparaissent en général vers le 15^e-25^e jour ; pourtant ce délai est variable : fonction de la rapidité avec laquelle l'organisme malade fabrique des anticorps, et fonction

de la sensibilité de la réaction utilisée pour les dépister, tenant principalement à l'antigène employé. Pourtant les réactions de floculation se positivent souvent avant les réactions d'hémolyse.

Les divers auteurs admettent que le taux des anticorps ascensionne très rapidement et qu'à partir de la sixième semaine après leur apparition il tend à se stabiliser. C'est ce qu'ont établi Scott, Cutler, Chester et Price, notant que les taux d'anticorps sont supérieurs, dans le stade secondaire, à ce qu'ils sont dans le stade primaire. Mais Grosby et Campbell, puis en France, Merklen trouvent dans la syphilis secondaire des taux plus ou moins importants suivant l'allure clinique ; c'est ainsi que les lésions diffusées dites florides ont généralement une positivité supérieure aux accidents secondaires localisés : ce serait confirmer l'opinion de Wadsworth et de Kahn qui voient dans la teneur en réagines du sérum un indice de la sévérité ou plutôt de l'intensité actuelle de l'infection syphilitique.

Pour sa part, de Graciansky, employant la réaction de Kahn quantitative, indique un délai d'apparition des réagines de 6-8 semaines après le contact infectant, et une élévation rapide mais régulière du taux jusqu'au sixième mois.

Nos observations de malades au stade primaire, à sérologie positive, n'ayant subi aucun traitement avant le test quantitatif ne sont qu'au nombre de neuf. Pour tous, le T.I.T. est négatif variant de 0 à 38 %. Quoiqu'on ne puisse pas tirer de conclusions d'un si petit nombre, le graphique ci-dessous (fig. 5), représentant les taux d'anticorps de chaque malade, déterminés par les méthodes d'hémolyse et de floculation, montre des taux assez faibles en général, mais qui sont toujours plus élevés en Kolmer qu'en Kline. Du reste, si l'on exprime la valeur médiane de ces résultats, **on note une positivité de 1/5 en Kolmer et 1/2,5 en Kline**. Nous utilisons le taux médian et non la moyenne arithmétique des titrages afin d'éliminer les effets perturbateurs des résultats excessivement bas ou élevés, suivant en cela l'exemple de nombreux auteurs tels Grosby et Campbell ou Merklen et Berthaux. Le **titre médian** est ainsi déterminé : soient cent échantillons classés par ordre de positivités décroissantes, la valeur médiane est le titre de positivité du cinquantième.

Par contre, **les taux d'anticorps décelés dans les 13 cas de syphilis secondaires** non traitées que nous avons étudiés mettent

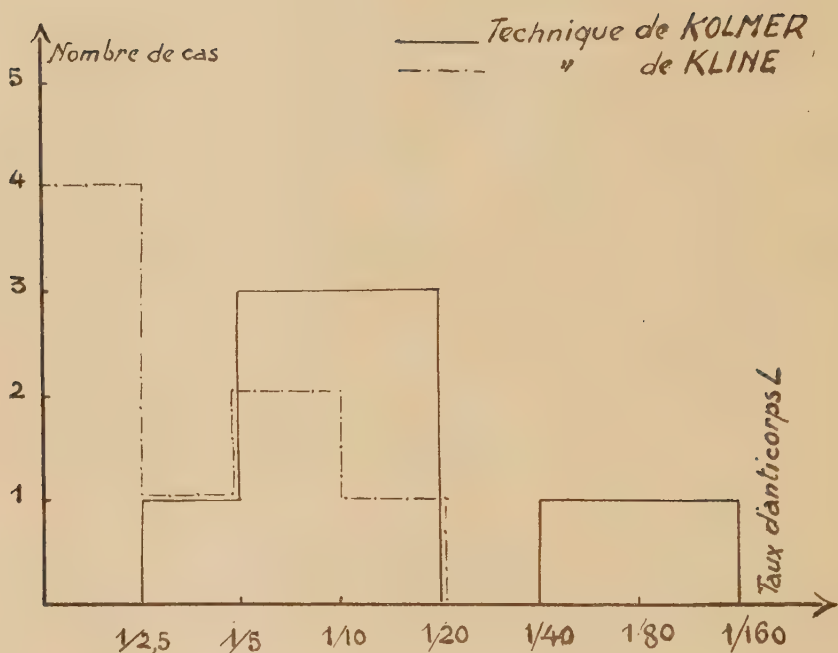


Fig. 5 - Diagramme des taux d'anticorps obtenus en syphilis primaire non traitée

en évidence une très nette montée du titre du stade primaire au stade secondaire (fig. 6). La valeur médiane de positivité en Kolmer est du 1/40, et celle en Kline du 1/20. Chez tous les malades le test de Nelson était positif avec une immobilisation spécifique variant de 50 à 100 % ; deux tests de Nelson quantitatifs ont été pratiqués donnant des titres de 1/1100 et 1/2590 pour des sérums présentant respectivement des positivités du 1/40 en Kolmer et du 1/10 en Kline, et d'autre part du 1/20 en Kolmer et du 1/40 en Kline.

C'est qu'en effet, comme l'ont montré MM. Olivier, Bénazet, Reboul et Bazin, il n'y a pas correspondance entre les taux d'anticorps lipoidiques et les immobilisines. Dans les syphilis primo-secondaires, on peut noter un taux élevé en Kolmer alors que le T.I.T. est encore négatif ; mais, par contre, les immobilisines, lorsqu'elles augmentent, atteignent des taux bien supérieurs à ceux

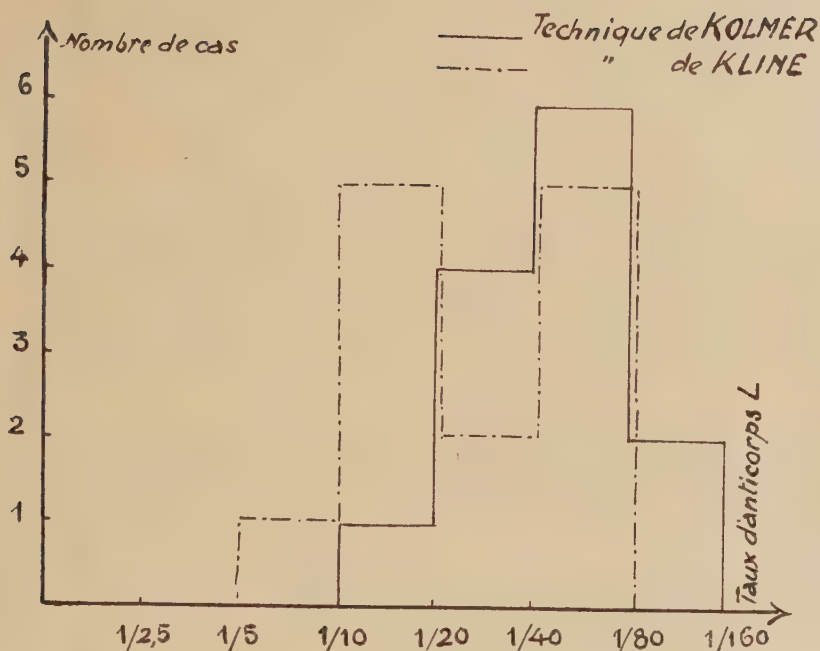


Fig. 6 - Diagramme des taux d'anticorps obtenus en syphilis secondaire non traitée

des réagines. Nous envisagerons ce problème dans le chapitre des syphilis traitées.

Les lésions généralisées semblent s'accompagner de taux d'anticorps plus importants que les lésions localisées. Nos observations sont résumées dans le tableau ci-après (fig. 8).

C) Les anticorps L dans la syphilis tertiaire.

Ici les opinions des auteurs divergent. Joulia et Pautrizel ont étudié 145 sérums de syphilis tertiaires comprenant 109 viscéraux et 36 malades à lésions cutané-muqueuses, au moyen de tests de Kline et Kolmer quantitatifs; parmi ces sérums, ils trouvent des taux de réagines variant entre 512 et 1024, les taux les plus élevés se rencontrant chez les sujets atteints de gommes syphilitiques : 1 cas positif au 1/1024, 5 au 1/512, 2 au 1/256 ; un nombre important de ces sérums présentait le phénomène de zone.

OBSERVATIONS	DIAGNOSTIC CLINIQUE	KOLMER QUANT.	KLINE QUANT.	TITRE MEDIAN	
TR...	Roséole	+++1/20	+++1/10		FORMES "FLORIDES"
CO...	Roséole + condylômes anaux	+++1/40	++1/40		
GI...	Roséole + ulcération anale	+++1/40	+++1/40	KOLMER 1/40	
NE...	Eruption papuleuse du tronc + microadénopathies inguinales	++1/40	+++1/10	KLINE 1/40	
SO...	Eruption papuleuse du tronc + microadénopathies inguinales	+++1/80	+++1/40		
DU...	Roséole	++1/80	+++1/40		
BO...	Plaques muqueuses de la verge + microadénopathies	+++1/10	+++1/5		ACCIDENTS LOCALISES
SE...	Syphilides palmo-plantaires	+++1/20	++1/10		
SE...	Plaques muqueuses buccales	+++1/20	+++1/10	KOLMER 1/20	
VO...	Condylômes anaux	+++1/20	+++1/40	KLINE 1/10	
CLU...	Condylômes anaux	++1/40	+++1/10		
LAM..	Syphilis ulcéreuse	++1/40	++1/20		
RI...	Polymicroadénopathies	+++1/40	++1/20		

Fig. 8. Observations de syphilis secondaire

Scott fait, de même, mention de l'importance de la localisation dans le taux d'anticorps. C'est ainsi que, sur 400 malades examinés, il constate que les formes neurologiques, et surtout le tabès, ont des taux de réagines bien inférieurs aux atteintes cardiovasculaires par exemple, et il n'est pas rare que les réagines soient totalement absentes du sérum syphilitique.

Par contre, Merklen et Berthaux n'ont pas retrouvé de tels taux et leurs valeurs médianes sont plus faibles que dans les syphilis secondaires ; 4 dilutions en réactions de Kline et de Kahn, contre 8 et 10 dilutions par les mêmes méthodes au stade secondaire. C'est aussi à la même conclusion que parviennent J. Coudert et Mme Gaté.

Nos observations ne comprennent que trois syphilis tertiaires dont des sérologies quantitatives ont été faites avant tout traitement. Ce sont trois maladies de Hodgson, dont nous citerons plus loin les observations en détail (voir syphilis III * traitées). Les taux trouvés sont assez importants : 1/80, 1/40, 1/40 en Kolmer ; 1/80, 1/20, 1/10 en Kline, soit des taux médians de **1/40 en Kolmer et 1/20 en Kline**. Il semble donc que le taux de ces malades, tout en n'atteignant pas les grandes positivités étudiées par Joulia, sont de l'ordre de ceux rencontrés dans la syphilis secondaire, mais nous ne pouvons conclure sur un aussi petit nombre de malades et surtout à cause du fait que les localisations sont identiques chez les trois sujets.

D) Les anticorps lipoidiques dans la syphilis latente.

Les taux trouvés sont très variables ; pourtant il semble que les formes « précoces » aient des taux d'anticorps supérieurs aux formes tardives, avant tout traitement : c'est tout au moins ce qui se dégage de l'enquête réalisée par Chester, Cutler et Price à propos de 447 malades atteints de syphilis latente. Dans les formes tardives, asymptomatiques, pour de nombreux auteurs, tels que Rein, Puccinelli, Scott et Demanche, il n'y a pas de rapport entre le taux d'anticorps trouvé et la persistance de foyers tréponémiques dans l'organisme.

* Dans la suite de cet exposé, nous emploierons parfois les abréviations : stade I pour stade primaire ; II : pour secondaire ; III : pour tertiaire.

Nous disposons de 35 observations de sujets hospitalisés à l'Hôpital Militaire Des Genettes chez lesquels on a trouvé des sérologies positives lors d'examens systématiques pratiqués dans l'Armée. Des réactions quantitatives ont été faites avant qu'une thérapeutique soit instituée ; toutes ces syphilis latentes ont des tests d'immobilisation positifs.

Nous ne pouvons malheureusement pas préciser le début de l'affection ; dans la grande majorité des cas, en effet, l'interrogatoire se révèle impuissant à déterminer la date de contamination possible.

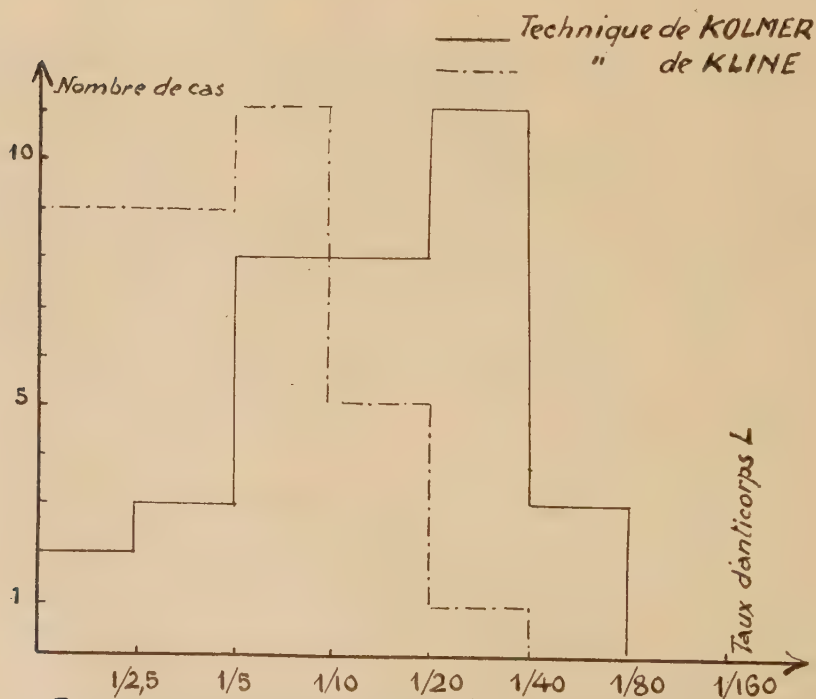


Fig. 7.- Diagramme des taux d'anticorps obtenus en syphilis latente non traitée

Nous figurons dans le graphique ci-dessus tous les taux de positivité trouvés chez ces malades. Le test de Kline se montre toujours inférieur à la réaction de Kolmer. Les taux rencontrés

s'avèrent d'importance bien différente : les uns étant très faibles de l'ordre du $1/2,5$, d'autres ayant une positivité analogue aux syphilis secondaires. Pourtant, **si l'on calcule le titre médian** on voit que celui-ci est nettement plus bas que dans le stade secondaire ou tertiaire ; **nous le trouvons égal au $1/10$ en Kolmer, au $1/5$ en Kline.**

Il est à noter que les taux d'immobilisines sont ici bien souvent très supérieurs aux taux d'anticorps lipoïdiques décelés par la méthode de Kolmer ou de Kline (voir chapitre : sérologie quantitative et syphilis traitée).

E) Dans la syphilis congénitale,

les taux d'anticorps lipoïdiques sont très variables. Selon Puccinelli, il n'est pas rare de trouver des taux élevés, surtout en réaction de fixation du complément ; pourtant, souvent, les réactions quantitatives se comportent ici comme pour la syphilis latente de l'adulte. Ces variations tiennent sans doute au fait qu'il existe, ou non, chez tel ou tel malade des lésions actives de syphilis congénitale, alors que chez d'autres patients cette affection ne présente plus que des manifestations sérologiques.

Nous citerons les résultats de quatre malades qui ont fait l'objet de titrages quantitatifs dès leur arrivée à l'Hôpital. Leurs observations seront étudiées ultérieurement. Il s'agit de :

Gr...	++	$1/20$ en Kolmer	++	$1/5$ en Kline	T.I.T. 100 %
Poi...	+++	$1/10$	—	0	— 100 %
Com...	+++	$1/10$	—	++ $1/2,5$	— 85 %
Bo...	+++	$1/10$	—	++ $1/2,5$	— 100 %

Soient des **titres médians de $1/10$ en Kolmer et $1/2,5$ en Kline**, c'est-à-dire très proches de ceux obtenus pour la syphilis latente.

II. — ALLURE GÉNÉRALE DE LA COURBE D'ÉVOLUTION DES ANTICORPS LIPOIDIQUES AU COURS DE LA SYPHILIS

Si nous résumons ce que les ouvrages français et étrangers nous ont apporté sur cette question, nous pouvons dire que les auteurs sont unanimes à reconnaître l'évolution du taux des anticorps tout au long de la syphilis de la façon suivante :

Les anticorps antilipoïdiques apparaissent assez tardivement dans le sang du sujet contaminé, vers le quatorzième jour en moyenne, un peu plus tôt pour les anticorps flocculants. Puis leur taux augmente rapidement jusqu'à une valeur maximum correspondant au stade secondaire de la maladie, lequel est en général atteint vers le quarante-cinquième jour après l'apparition du chancre, pour Scott et Clark ; ensuite, le taux reste sensiblement stationnaire pendant les six premiers mois, voire pendant les deux premières années, ou commence à diminuer pour atteindre un niveau stable (au bout de 3 ans environ) selon Lynch; Durel, Borel et Fribourg-Blanc font remarquer la possibilité d'établissement soit d'un « taux résiduel » d'anticorps sur la signification duquel nous reviendrons, soit de la négativation spontanée en l'absence de tout traitement.

Cette évolution peut se traduire par un graphique, comme cela a été effectué par Thomas et de Graciansky pour les réactions quantitatives en méthode de Kahn.

— **Partant des 64 observations de syphilis non traitées** que nous avons pu réunir, nous pouvons tenter de construire une courbe d'évolution en prenant pour chaque stade de syphilis les taux médians indiqués précédemment ; il conviendra de faire de grandes réserves sur la valeur du taux médian de syphilis III étant donné le petit nombre de malades de ce stade entrant dans cette étude :

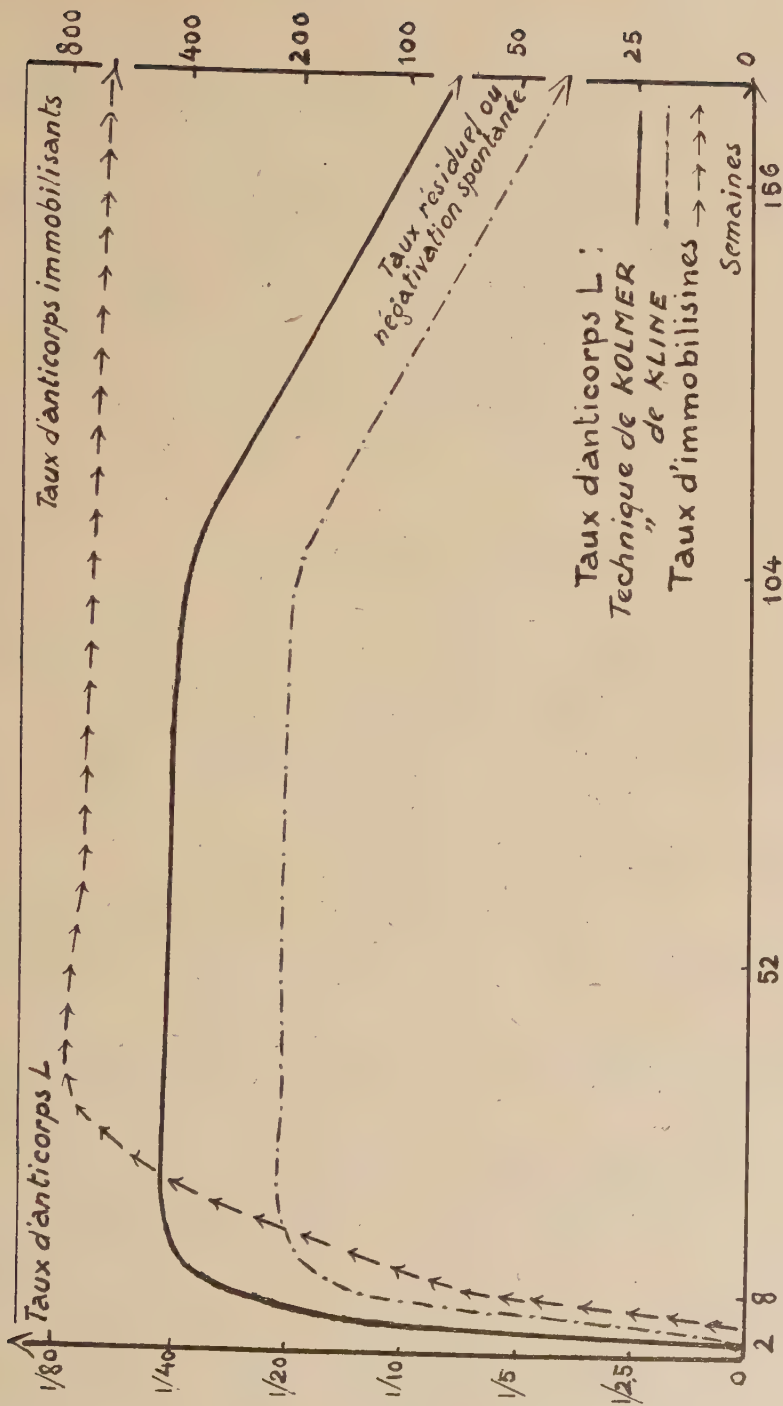


Fig. 9. Evolution des anticorps au cours de la syphilis non traitée

Cette courbe met en valeur la même évolution que celle figurée dans les travaux de Scott. L'évolution du taux des immobilisines représentée dans notre graphique est empruntée à Nelson ; nous ne disposons pas de tests d'immobilisation quantitatifs en nombre suffisant pour réaliser cette courbe avec nos observations. Remarquons cependant que dans les syphilis primaires, le T.I.T. a été presque constamment négatif (valeurs extrêmes : 0 à 38 % I.S.) ; dans les syphilis secondaires il a été positif oscillant entre 50 et 100 % I.S. avec, pour deux observations, des taux de 1/1100 et 1/2500 ; dans les syphilis tertiaires latentes et congénitales il oscille entre 80 % et 100 %.

III. — CONCLUSIONS

La courbe que nous venons d'établir n'est pourtant qu'un schéma. Elle est sujette à des variations importantes et elle n'a été établie qu'en prenant les titres médians de chaque stade pour 64 observations.

A) Quelles variations peut-elle subir ?

— Elle est établie en fonction d'une **technique de réaction et d'un antigène bien définis** ; la spécificité et la sensibilité des tests ne sont pas toutes identiques : la mise en évidence des anticorps pourra donc être plus ou moins précoce ; par exemple, la technique de fixation du complément douze heures à froid donne une sensibilité plus grande qu'une fixation brève et à chaud.

— D'autre part, il est établi en Immunologie générale que **la faculté d'élaboration des anticorps varie avec les sujets** : c'est un fait de constatation courante dans la pratique du séro-diagnostic de Vidal ; il en est de même dans la sérologie syphilitique. Les taux d'anticorps aux divers stades peuvent être plus ou moins importants. Mais c'est surtout lors des découvertes sérologiques que l'on trouve des taux excessivement variables ; en effet, à ce stade il s'établit un « niveau stable d'anticorps » qui n'est pas le même pour tous les malades (Lynch) ; ceci pose le problème

de l'étiologie des sérologies dites « irréductibles » dont nous reparlerons dans le chapitre des syphilis traitées.

— Enfin, de Graciansky fait remarquer que cette courbe est certainement **fonction de l'importance de l'inoculum** lors de la contamination **et du moment** où se place cette dernière ; nous verrons par exemple que lors des « réinfections » les taux d'anticorps obtenus sont beaucoup plus élevés, le nouveau contact avec le germe agissant comme une véritable injection de rappel.

— Mais **la localisation de la lésion syphilitique** intervient aussi dans la détermination du taux d'anticorps. Nous avons vu que dans les formes florides de la syphilis secondaire les taux sont plus importants que dans les formes localisées ; Joulia et Pautrizel ont rapporté qu'au stade tertiaire les gommès donnaient des taux de réagines supérieurs aux autres atteintes viscérales ou cutanées ; Lynch établit cette hiérarchie dans les formes cliniques III donnant des titres en anticorps de moins en moins élevés : gommès cutanées, puis atteintes cardio-vasculaires, enfin neuro-syphilis.

— Pourtant, comme l'ont bien montré Puccinelli et son Ecole, ainsi que Scott et Thomas, les courbes obtenues dans l'évolution des titrages d'anticorps en fonction des stades de la maladie, ont toujours **la même allure générale** ; et cette physionomie constante va permettre au clinicien de tirer profit de l'installation d'un tel graphique.

B) En quoi peut-elle aider ?

— La connaissance du taux d'anticorps peut permettre dans une certaine mesure de faire un « **diagnostic de stade** » en replaçant le taux trouvé dans l'ensemble de la courbe d'évolution ; c'est du moins un mérite que lui reconnaît Scott.

— Mais surtout elle permet au clinicien de préciser **l'ancienneté de l'affection**, ce que bien souvent l'interrogatoire ne peut pas faire.

En effet, si nous considérons le graphique envisagé, nous voyons que les taux ascendants se trouvent dans les formes jeunes, les taux décroissants dans les stades tardifs. Aussi, une succession de deux ou trois tests quantitatifs chez un malade pourra permettre de reconstituer un fragment de cette courbe. Hassler et Harris

ont insisté tout particulièrement sur cet avantage de la sérologie quantitative.

— Enfin, elle permet **lorsqu'une thérapeutique est effectuée de juger de son action par les changements qu'elle opère dans cette courbe** ; car, nous le verrons, c'est bien là que réside le gros intérêt des tests quantitatifs.

C) Teneur en anticorps et gravité de la syphilis.

Connaissant la teneur en anticorps d'un sérum syphilitique, peut-on faire un pronostic sur la gravité et l'évolutivité de la maladie ? Kahn et Wadsworth voyaient dans cette teneur un indice de sévérité et d'intensité de l'infection syphilitique. Mais depuis, de nombreux auteurs ont contesté cette affirmation, tels en France Merklen, et Scott aux Etats-Unis.

Si nous avons vu que dans la syphilis secondaire, par exemple, les taux trouvés dans les formes généralisées sont supérieurs aux taux trouvés dans les formes localisées, cela ne veut pourtant pas dire que l'extension de lésions cutané-muqueuses précoces indique une plus grande menace d'accidents viscéraux à venir, ainsi que le montrent Merklen et Berthaux. Il ne faut pas oublier que chaque organisme a d'autre part une capacité de production d'anticorps qui lui est propre.

De plus, la persistance de sérologies dites « irréductibles », principalement dans les formes tardives et latentes de la syphilis, semble bien montrer qu'entre présence d'anticorps antilipoïdiques et syphilis active ou évolutive il n'y a pas forcément de relation. Nous parlerons du reste de ce problème plus longuement dans le chapitre du traitement de la syphilis. Mais il semble que l'on puisse déjà avancer que **la constatation de tel ou tel taux d'anticorps ne permet pas, avant traitement, de formuler un pronostic d'évolutivité**. Seule la réponse nette à un traitement actif et bien conduit peut faire affirmer que l'on est devant un processus à potentialité évolutive ; la constatation d'un titre élevé doit faire envisager cette éventualité ; mais, si les formes évolutives ont généralement des taux d'anticorps importants, tous ces taux élevés ne sont pas synonymes d'évolution ; nous verrons dans les syphilis latentes des sérologies au 1/20 non influencées par la thérapeutique.

CHAPITRE VII

LA SÉROLOGIE QUANTITATIVE AU COURS DU TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

Tous les auteurs qui se sont intéressés à la sérologie quantitative lui ont reconnu une grande valeur dans la surveillance des syphilitiques soumis à un traitement. En France, de Graciansky, Joulia et Pautrizel, Coudert et Mme Gaté, MM. Olivier, Bénazet, Reboul se sont particulièrement attachés à cette étude ; aux Etats-Unis, ce sont principalement : Thomas, Scott, Lynch, Mahoney, Cutler et Price. Tous ces auteurs reconnaissent que, seule une telle sérologie, permet au clinicien de ne pas imposer une thérapeutique aveugle et le renseigne, semaine après semaine, sur l'efficiencie du traitement appliqué.

Nous nous proposons dans ce chapitre d'étudier les variations de la sérologie sous l'influence d'une thérapeutique correcte, au cours des divers stades de l'affection.

I. — LES TESTS QUANTITATIFS DANS LA SYPHILIS PRIMAIRE

A) Syphilis traitée dès la période présérologique.

Grosby en 1940, puis Leclercq en 1954, affirment que les tests restent toujours négatifs si le traitement est efficace ; Grosby, qui utilise les arsénicaux, estime que si les anticorps apparaissent et augmentent pendant le traitement c'est qu'ils avaient tendance

à le faire spontanément; ce n'est pas dû à la thérapeutique. Pourtant récemment, Lynch aux Etats-Unis, Durel, Borel et Fribourg-Blanc à Paris, ont insisté sur le fait qu'il existe souvent, même en présence d'un traitement efficace, un virage à la positivité des réactions sérologiques et une augmentation du taux des anticorps de brève durée mais qui n'en est pas moins réelle. Les auteurs parisiens ont désigné cette rapide incursion du taux des réagines dans la zone de détectivité : « **phénomène du crochet** ». Lynch lui a donné le nom de "serologic Herxheimer reaction" ou « **réaction sérologique d'Herxheimer** ». Cette appellation a le mérite de vouloir donner une explication à ce phénomène : il s'agit, en effet, d'une influence directe de la pénicilline sur le germe en cause : une lyse abondante des tréponèmes libérant de nombreuses substances antigéniques a pour conséquence une élévation importante des anticorps : c'est l'effet « excitant » de la pénicilline ou des arsénicaux qui ainsi prouve son efficacité ; l'auteur a donné ce nom par analogie à la « réactivation » clinique que l'on peut rencontrer lors de l'établissement brutal d'une thérapeutique anti-syphilitique.

Voici, à cet égard, une de nos observations assez significative.

— (8) Dou...a, h. (Médecin-Commandant Olivier).

Syphilis primaire présérologique. Chancre de la verge. Tréponèmes à l'ultra-microscope. Traité par :

- 2 injections de cyanure de mercure les 29-30-5-53.
- 14 millions unités de pénicilline : du 30-5 au 19-6-53.
- trois séries de bismuth commencées les 20-6, 9-9, 1-12 1953.

Dates	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T. Nelson I.S. %
29- 5-53	0	0	0	0	0	0	0 %
→ *							
3- 6-53	0	0	0	0	0	0	5 %
8- 6-53	+	+	+	0	0	++ 1/5	
14- 6-53	0	0	0	0	0	0	12 %
→							
1-12-53	0	0	0	0	0	0	

On voit que seule ici la réaction de Kolmer a représenté l'incursion des anticorps dans la zone de détection.

* Les flèches de la colonne « Dates » indiquent le début et la fin du traitement à la pénicilline.

Pourtant il semble que ce phénomène soit relativement rare ; nos autres observations ne présentant pas ce caractère.

B) Dans la syphilis primaire séro-positive traitée,

les auteurs sont unanimes à reconnaître **la chute rapide** dans la majorité des cas du taux des anticorps. Pourtant, Lynch et Scott notent qu'entre le moment où la thérapeutique est commencée et celui où la baisse de la sérologie quantitative se manifeste, il existe une période, brève en général, où le taux des anticorps continue à progresser ; pour Lynch ceci constitue, nous l'avons vu, la réaction d'Herxheimer sérologique ; pour Scott, ce ne serait pas la manifestation d'un effet excitant de la thérapeutique mais la traduction sérologique d'une certaine « inertie », les tissus continuant à élaborer des anticorps comme si le traitement n'était pas effectué : on assiste alors à cette hausse des anticorps qui n'est que la prolongation de la courbe d'évolution sérologique du stade primaire de la syphilis.

Quant au délai de négativation, il semble, à première vue, qu'il doive être fonction de l'ancienneté de l'affection, du taux d'anticorps existant au moment de la mise en traitement, de la thérapeutique utilisée, enfin du test sérologique employé par le laboratoire.

Lynch, Joulia et ses élèves, Clark et Maxwell, ont insisté sur le fait que plus tardif est le traitement, moins rapide est la négativation de la sérologie ; de même, plus le taux d'anticorps est élevé, plus la chute en est lente, ainsi que l'ont montré de Graciansky et Scott ; en effet, l'organisme atteint aura été plus longtemps en contact avec le tréponème et l'imprégnation antigénique en aura été plus forte. Pourtant Cutler, Chester et Price, étudiant 11 malades atteints de syphilis primaire datant toutes de 21 jours, font la constatation suivante : 5 patients ayant un taux de 2.048 unités Kahn et 6 autres ayant seulement 32 unités Kahn ont une négativation dans les mêmes délais.

D'autre part, il semble qu'un médicament puisse négativer la sérologie plus rapidement qu'un autre : la pénicilline, base actuelle de la thérapeutique antisypilitique, ne paraît pourtant pas avoir un effet plus rapide que les arsenicaux : Scott estime que le délai est le même si on utilise les arsenicaux ou la pénicilline ; c'est aussi l'avis de Merklen ; Moore, Stanton et Eagle, ayant utilisé cinq

produits arsenicaux différents, ne trouvent aucune différence. Récemment, de Graciansky et Grupper ont étudié l'action sur le taux de réagines de l'association cortisone-pénicilline : il s'est révélé que dans 22 % des cas (soit 23 observations), la cortisone seule a abaissé ce taux d'au moins une dilution tout en améliorant l'état clinique des malades.

Enfin, lorsque l'on fixe un délai de négativation, il faut préciser quelle technique sérologique on emploie : plus une réaction est sensible, plus la négativation est lente à obtenir et pour qu'un tel délai ait une signification il faut un test sensible. C'est toujours la réaction la première apparue qui disparaît la dernière. C'est ainsi que le Kline, le Kolmer, le V.D.R.L. sont de beaucoup plus grande sensibilité que le Kahn ou le Meinicke. Cutler et Chester montrent par exemple que si on évalue en pourcentage les malades à sérologie négativée, pour des syphilis primaires, alors qu'en Kolmer ou en Kline 50 % le sont en trois mois, en Kahn c'est en un mois et demi à deux mois que ce résultat est obtenu.

Pourtant, en général, les auteurs s'accordent pour fixer à trois ou quatre mois le temps moyen nécessaire avec un traitement correct pour négativer une sérologie ; Meneres Sampaio en donnant 8.000.000 unités de pénicilline enregistre comme négativation la plus lente : 7 mois. Lynch par pénicillinothérapie a des délais moyens de deux à trois mois. En pratiquant une seule injection de 1.200.000 unités de flocilline, Joulia et Pautrizel, dans la thèse de Duluc, obtiennent des négativations en un mois et demi ou trois mois.

Mais la courbe descendante suivie par la réagine peut revêtir deux caractères : soit une négativation très rapide entre 20 et 100 jours, soit une chute plus ou moins accentuée puis persistance d'un taux assez bas avant de tomber à zéro. Ces deux types d'évolution sous la thérapeutique ont été bien isolés par Ch. Rein puis par de Graciansky. Mais il semble que quelle que soit la modalité, une syphilis primaire traitée atteint toujours la négativation.

Si la sérologie quantitative est utile pour se rendre rapidement compte de l'influence du traitement, tous les auteurs, plus particulièrement l'Ecole Bordelaise de Joulia et l'Ecole Parisienne de de Graciansky, insistent sur le fait qu'elle permettra en pratiquant des contrôles sérologiques chez les sujets guéris, de prévenir les

rechutes, d'autant plus possibles que le traitement en a été plus bref ; mais ce paragraphe sera étudié ultérieurement.

C) Nous avons pu suivre **onze syphilis primaires séro-positives**, pendant un laps de temps assez important. A ces malades, s'ajoutent 12 formes primaires anciennes et une récente hospitalisées à l'Hôpital de l'Antiquaille, pour lesquelles nous avons testé les sérums une fois dans la plupart des cas, et pour deux d'entre eux plusieurs fois. En voici quelques observations :

— (9) **Obs. Garc... J., h.** (service du Médecin-Commandant Olivier).

Chancre de la verge, contamination possible le 27-2-54 : présence de tréponèmes à l'ultra.

Traitement : pénicilline du 11 au 25 mars 1954 : 15.000.000 unités. Muthanol en séries de 15 injections commencées les : 6 avril, 21 juin et 3 septembre 1954.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
Le 11-3-54 ..	+	++++	++++	++++	0	++ 1/40	54 %
5 ^e jour.....	+++	++++	++	0	++ 1/2,5	+++ 1/20	
9 ^e jour.....	+++	++++	++	0	+++ 1/2,5	+++ 1/20	8 %
100 ^e jour....	0	0	0	0	0	0	

Revu par la suite et toujours négatif.

La négativation a donc été obtenue en moins de 100 jours ; sous l'influence du traitement pénicilliné le taux des réagines a baissé aussitôt.

— (10) **Obs. Duc... H., h.** (même service) (fig. 10).

Chancre du sillon balano-préputial. Vu en consultation le 2 février 1954. Présence de tréponèmes à l'ultra.

Traitement : pénicilline du 9 au 24 février 1954 : 15.000.000 unités. Muthanol en séries de 15 injections commencées les : 25 février, 4 mai, 12 juillet, 14 octobre et 17 janvier 1955.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
8-2-1954	++++	++++	++++	++++	+++ 1/5	++++ 1/5	38 %
8 ^e jour.....	++++	++++	++++	++++	+++ 1/5	++++ 1/10	
14 ^e jour....	++++	++++	++++	+++	+++ 1/5	++++ 1/10	
85 ^e jour....	0	0	0	0	0	0	
5 ^e mois....	0	0	0	0	0	0	0 %

Les sérologies suivantes sont négatives. La négativation a donc été obtenue en moins de 85 jours. On voit que sous l'influence de la pénicilline le taux d'anticorps a continué sa courbe ascendante avant de décroître rapidement.

— (11) Obs. Dub... G., h. (même service) (fig. 10).

Chancrè syphilitique de la verge avec présence de tréponèmes à l'ultra. Dans les antécédents : trois blennorrhagies et un chancrè mou.

Traitement : pénicilline du 26 février au 13 mars 1954 : 15.000.000 unités. Muthanol en série de 15 injections commencée le 15 mars.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Φ	Kolmer Φ	T.I.T.
26-2-1954 ..	0	++++	Ac.*	Ac.	0	++ 1/2,5	—
5 ^e jour.....	0	++++	++++	0	0	++++ 1/10	0 %
12 ^e jour.....	0	+	0	0	0	0	—
20 ^e jour.....	0	0	0	0	0	0	—

En juin, toute la sérologie était demeurée négative et le T.I.T. à 0 %. Le phénomène « du crochet » est ici très net. La négativation a été obtenue par traitement pénicilliné en 12 jours. On remarquera le retard de la réaction de Kline sur celle de Kolmer qui, ici, a toujours été négative en quantitatif.

— (12) Obs. Bra... H., h. (même service) (fig. 10).

Chancrè syphilitique de la verge. Présence de tréponèmes à l'ultra.

Traitement : pénicilline du 12-2 au 24-2-55 : 14.000.000 unités. Muthanol en séries de 15 injections commencées les : 24-2 et 16-5.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Φ	Kolmer Φ	T.I.T.
13-2-1955 ..	++++	++++	++++	++++	++++ 1/2,5	++ 1/10	—
9 ^e jour.....	++++	++++	++++	0	0	0	—
22 ^e jour.....	0	0	0	0	0	0	88 %
60 ^e jour....	0	0	0	0	0	0	57 %

Le malade a été revu en octobre 1955 : toute sa sérologie est négative et le T.I.T. est à 0 %. La négativation a donc eu lieu en 9 jours en quantitatif, la sérologie classique étant en retard de 13 jours sur celle-ci.

— (13) Obs. Der... J., h. (même service).

Présente fin juillet 1955 un chancrè considéré comme un chancrè mou ; traité par streptomycine et sulfamides ; huit jours après le début du traitement, apparition d'une adénopathie inguinale gauche. Le malade est envoyé à l'Hôpital Des Genettes ; intradermo-réaction de Frei : négative. Dmelcos : négatif.

Traitement : du 5-10 au 14-10-55 : 10.000.000 unités de pénicilline.

* Ac. : abréviation pour : pouvoir anticomplémentaire du sérum.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
4-10-1955 ...	++++	++++	++++	++++	++ 1/2,5	++++ 1/5 (+ 1/10)	—
8 ^e jour.....	++++	++++	++++	++++	++ 1/2,5	++ 1/5	88 %
15 ^e jour....	+++	+++	+++	+++	++ 1/2,5	+ 1/2,5	

L'observation n'ayant pas pu être poursuivie, il ne nous a pas été possible de constater le délai de négativation ; pourtant, si la chute du taux des anticorps est moins rapide que dans les cas précédents, elle n'en est pas moins nette dès le début du traitement.

— **Obs. n° 40.611. Dec..., h.** (Clinique Dermato-Vénéréologique, Professeur Gaté).

Chancres primaires diagnostiqués le 13-10-55 ; présence de tréponèmes à l'ultra.

Traitement : pénicilline : 14.000.000 unités.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
13-10-55 ...	++++	++++	++++	++++	++ 1/10	++ 1/80	—
2-11-55	++++	++++	++++	++++	++ 1/5	+++ 1/10	

Le malade est en cours de traitement actuellement. On remarque la chute importante du titre en trois semaines, surtout marquée en technique de Kolmer ; la sérologie qualitative ne met en évidence aucune amélioration.

D) Conclusions.

Nos onze observations, résumées dans le graphique ci-dessous (fig. 10), nous permettent de constater :

— 1° Que dans la syphilis primaire précocement traitée, **le taux des anticorps chute très rapidement**, mais qu'en général cette baisse ne s'amorce qu'après un certain nombre de jours après l'administration médicamenteuse : ce stade « d'inertie sérologique » (Merklen) étant caractérisé soit par un plateau, soit par une ascension du taux des anticorps.

— 2° Les négativations sont obtenues dans un **délai inférieur à 3 mois** et pour les observations 11, 12, 13 elle a été particulièrement rapide, de l'ordre de 12 à 15 jours.

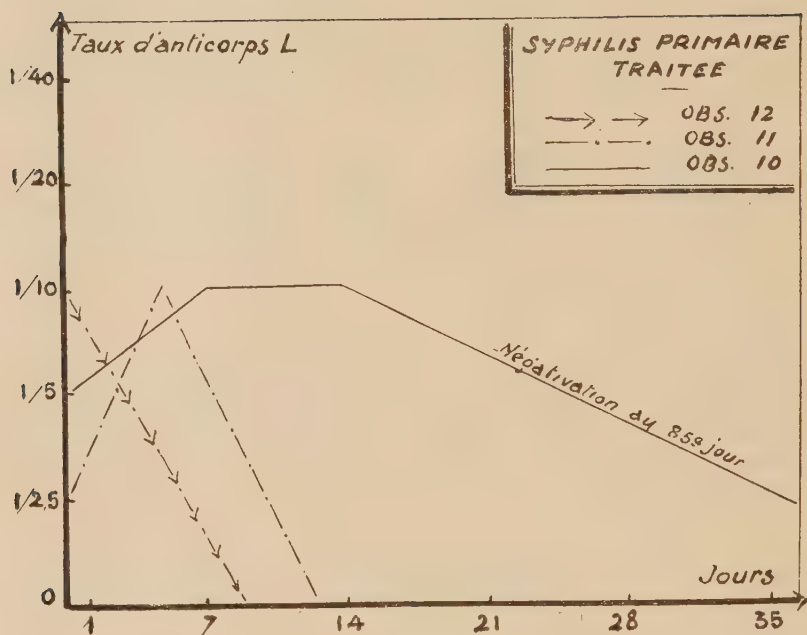


Fig. 10

— 3° La réaction quantitative de Kolmer apparaît positive plus tôt que la réaction de Kline et les taux de réagines qu'elle indique sont plus élevés : témoin l'observation 9. Ceci a pour conséquence que le titrage en Kolmer est plus nuancé qu'en Kline (obs. 11).

— 4° Les taux d'immobilisine sont constamment en retard sur les réagines et, si le traitement est précoce, toute l'évolution de l'accident primaire se passe sans que le test de Nelson se positive. (Voir comparaison de la sérologie quantitative, du T.I.T. et de la sérologie qualitative.)

II. — AU COURS DE LA SYPHILIS SECONDAIRE TRAITÉE

Dans son ensemble, la courbe sérologique sous traitement n'est pas très différente de celle de la syphilis primaire. Le plus souvent la contamination est relativement proche et la plupart des auteurs groupent ces deux études sous une même étiquette : les syphilis récentes.

Pourtant, nous avons vu que dans le stade primaire on s'accorde à reconnaître que plus le traitement est effectué tardivement et donc plus le titre de départ est haut, moins la négativation est rapide. C'est à la même loi que le schéma sérologique du stade secondaire obéit. Les taux d'anticorps, avant traitement, sont ici élevés, comme il a été montré dans le chapitre précédent. Puisque les taux de départ sont plus hauts et que la lésion initiale est plus éloignée dans le temps : **la syphilis secondaire traitée atteindra la négativation moins rapidement que la syphilis primaire**, et dans le stade II lui-même, plus le traitement aura tardé, moins la négativation devra être escomptée.

C'est la conclusion à laquelle sont arrivés les auteurs qui se sont intéressés à cette question.

Cutler, sur un nombre important de malades, remarque que si, au stade I, 50 % des patients se négativent en un mois et demi à trois mois et 75 % entre deux et sept mois, au stade II il n'y en a que 50 % au bout de sept mois et 75 % après une année de traitement pénicilliné.

Feldreich, à Stockholm, sur 36 cas traités par pénicilline, obtient 14 % de négativations après deux mois et 57 % après quatre mois.

Si le stade secondaire semble se rapprocher beaucoup de la phase primaire de l'affection, mis à part ce retard de négativation, il a pourtant déjà un peu l'allure de la syphilis tertiaire et tardive : c'est un stade sérologique de transition. En effet, on voit apparaître la possibilité de négativation très retardée, ou l'absence de celle-ci. De Graciansky a décrit récemment, d'après

28 malades étudiés, **deux évolutions possibles de la sérologie** pendant le traitement.:

Dans le premier cas, la négativation est obtenue en un bref délai, après une chute importante et régulière du taux des anticorps ; pourtant parfois cette décroissance du titre, rapide au début, se ralentit par la suite, mais la négativation est toujours obtenue.

Dans la deuxième éventualité, après une baisse très prononcée, les anticorps antilipoïdiques demeurent à un niveau plus ou moins proche de la négativation mais n'y parviennent pas : c'est le stade « asymptote de la courbe sérologique » qui est alors dans son ensemble une hyperbole.

Ce stade asymptote traduit ce que l'on a appelé les « sérologies irréductibles » et le taux en est le taux résiduel d'anticorps. Certains auteurs ont proposé le terme de « séro-résistances ».

Suivant les auteurs, leur fréquence dans la syphilis secondaire varie beaucoup : pour Meneres Sampaio elle serait de 5 à 10 %, malgré un traitement intensif à la pénicilline. Pour Mahoney, sur 22 cas traités, il y en a eu 5. Axel Perdrup en a rencontré 13 sur 157 syphilis secondaires. Tous ces auteurs ont employé des traitements pénicillinés.

Thomas, dès 1946, avait essayé d'expliquer pourquoi certaines syphilis récentes mettent longtemps à se négativer ou ne se négativent pas. Il pensait que ce phénomène était dû au fait que l'individu guéri continue à sécréter des anticorps bien que l'agent pathogène ait été éliminé : plus l'infestation a été longue, plus l'organisme contaminé sera le lieu de production de réagines ; il s'agissait en quelque sorte d'une « mémoire sérologique ». Nous verrons ultérieurement que les hypothèses concernant ce phénomène sont nombreuses et nous discuterons de ce problème dans le paragraphe des syphilis latentes.

Examinons maintenant l'évolution sérologique des syphilis secondaires qu'il nous a été donné d'étudier.

— Nous disposons **de 36 observations** de syphilis secondaire ; nous n'en rapporterons que quelques-unes, à titre d'exemple, les autres leur étant superposables.

— (14) Obs. Bon... H., h. (service du Médecin-Commandant Olivier).

Rapatrié d'Indochine. Plaques muqueuses sur la verge ; polyadénopathies.

Traitement : pénicilline, du 30 mai au 15 juin 1954 : 15.000.000 unités.

Muthanol en séries de 15 injections commencées les 15 juin et 2 septembre 1954.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
30-5-54	++++	++++	++++	++++	+++ 1/5	++++ 1/10	100 %
90 ^e jour	+++	+++	++++	++	++ 1/2,5	+++ 1/2,5	
100 ^e jour	+	+++	+++	0	0	++ 1/2,5	
200 ^e jour	+	+	+	0	0	0	96 %

Revu après 8 mois $\frac{1}{2}$, 9 mois $\frac{1}{2}$, 1 an et 5 mois : la sérologie qualitative et quantitative est négative. Le test de Nelson est toujours à 100 % I.S.

— (15) Obs. Biv... E., h. (Médecin-Commandant Olivier).

Syphilis secondaire avec roséole. Splénomégalie ++.

Traitement : pénicilline, avec 3 cyanures au préalable, du 23 janvier au 11 février 1954 : 15.000.000 unités. Muthanol : 3 séries commencées les : 12 février, 3 mai, 5 août.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
23-1-1954	++++	++++	Ac.	++++	++ 1/20	++++ 1/20	9 %
8 ^e jour	++++	++++	++++	++++	++ 1/10	+++ 1/20	
16 ^e jour	++++	++++	++++	++++	++++ 1/5	+++ 1/20	
3 ^e mois	0	+	0	0	0	0	
5 ^e mois	0	0	0	0	0	0	8 %

Par la suite, la sérologie est toujours restée négative.

— (16) Obs. Riv... L., h., 22 ans (Médecin-Commandant Olivier) (fig. 11).

Polyadénopathies.

Traitement : pénicilline, du 15 au 30 novembre 1953 : 15.000.000 unités.

Muthanol : 5 séries commencées les : 1^{er} décembre 1953, 16 février, 17 mai, 17 août, 15 novembre 1954.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
15-11-1953	++++	++++	++++	++++	++ 1/20	+++ 1/40	100 %
9 ^e jour	++++	++++	++++	++++	++ 1/40	+++ 1/40	
15 ^e jour	++++	++++	++++	++++	+++ 1/20	++++ 1/40	
21 ^e jour	++++	++++	++++	++++	++ 1/10	++++ 1/20	
1 mois $\frac{1}{2}$	++++	++++	++++	++++	+++ 1/2,5	++++ 1/10	
2 mois	++++	++++	++++	++++	0	+++ 1/5	
3 mois	+	++	++++	++	0	+++ 1/5	
6 mois	+	+	+	+	0	0	
9 mois	0	0	0	0	0	0	
1 an	0	0	0	0	0	0	100 %

— (17) Obs. Cou... H., h., 42 ans (Médecin-Commandant Olivier).

Syphilis secondaire constatée en mai 1955 dont le début ne peut être précisé : roséole et plaques muqueuses sur la langue et l'anus. Paludéen par ailleurs.

Traitement : extencilline : 2 fois 2.400.000 unités en mai 1955. Muthanol : 5 injections à la suite.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
7-5-1955	++++	++++	++++	++++	++ 1/40	++++ 1/40	70 %
9 ^e jour	++++	++++	++++	++++	++ 1/20	+++ 1/40	
18 ^e jour	++++	++++	++++	++++	++ 1/20	+++ 1/40	
1 mois	++++	++++	++++	++++	++ 1/10	+++ 1/20	
39 ^e jour	++++	++++	++++	++++	+++ 1/5	+++ 1/10	
4 mois	+	++	++	0	0	0	0 %

Le malade n'a pu être revu depuis ce dernier examen, le 7 septembre 1955.

— (18) Obs. Gia... J., h., 21 ans (Médecin-Commandant Olivier).

Roséole + ulcération anale. Contamination entre octobre 1953 et octobre 1954.

Traitement : pénicilline à partir du 2 novembre 1954 : 12.000.000 unités. Muthanol : 3 séries d'injections commencées en décembre 1954, février et mai 1955.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
30-10-1954	++++	++++	++++	++++	+++ 1/40	++ 1/80	0 %
4 ^e jour	++++	++++	++++	++++	+++ 1/40	+++ 1/40	
8 ^e jour	++++	++++	++++	++++	+++ 1/40	++ 1/40	40 %
15 ^e jour	++++	++++	++++	++++	++++ 1/20	+++ 1/20	
3 mois	+	++	0	0	0	0	0 %
6 mois	0	0	0	0	0	0	

— (19) Obs. Tro... R., h. (Médecin-Commandant Olivier).

Roséole et plaques muqueuses de la langue. Chancres en janvier.

Traitement : pénicilline, du 4 juillet 1955 au 17 : 15.000.000 unités. Muthanol : une série commencée le : 17 juillet.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
1-7-1955	++++	+++	+++	+++	+++ 1/10	++++ 1/20	
4 ^e jour	++++	+++	+++	+++	+++ 1/10	++++ 1/20	100 %
6 ^e jour	++++	++	++++	++++	+++ 1/10	++ 1/80	
11 ^e jour	++++	++++	++++	++++	++++ 1/20	++++ 1/40	
18 ^e jour	++++	++++	++++	++++	++++ 1/10	+++ 1/40	
3 mois	+++	±	++	0	0	0	

Cette observation est intéressante parce que, en dehors de la rapide négativation de la sérologie quantitative (moins de 3 mois), elle met particulièrement bien en évidence le phénomène du

crochet : deux jours après le début du traitement le Kolmer passe du 1/20 au 1/80 pour retomber 5 jours après au 1/40 ; le Kline montre le même phénomène mais moins nettement et plus tardivement.

Voici une observation qui, malheureusement, n'a pu être poursuivie, mais que nous citerons à cause de la chute très rapide des anticorps consécutive au traitement.

— (20) Obs. Clu... J., h. (Médecin-Commandant Olivier).

Condylomes anaux, plaques papuleuses lichénoïdes sur la verge apparues en avril 1954.

Traitement : pénicilline, du 8 au 22 mai 1954 : 15.000.000 unités. Muthanol : une série commencée le 22 mai.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline $\varnothing$	Kolmer $\varnothing$	T.I.T.
9-5-1954 ...	++++	++++	++++	++++	+++ 1/10	++ 1/40	
8 ^e jour.....	++++	++++	++++	++++	++ 1/10	++++ 1/20	100 % (1.100)
16 ^e jour.....	++++	++++	+++ +	++++	++ 1/5	+++ 1/10	

Ainsi, en 16 jours, le titre est passé en Kolmer du 1/40 au 1/10 et du 1/10 au 1/5 en Kline. Cette chute surtout visible dans la première technique ne s'est accompagnée d'aucune modification de la sérologie qualitative.

Les observations que nous avons citées jusqu'à maintenant comportent toutes une négativation dans un délai de trois à six mois pour les tests quantitatifs, tout au moins (dont 3 sur 6 en moins de trois mois).

Nous allons voir quelques exemples de malades atteints de syphilis secondaires qui se sont **négativées plus lentement** ou qui ont quitté l'Hôpital après trois ou quatre mois avec un taux encore important d'anticorps, pour être traités ailleurs.

— (21) Obs. Saha... Moh..., h. (Médecin-Commandant Olivier).

Chancres de la verge en février 1953 ; aurait reçu une injection de pénicilline à ce moment.

Traitement : pénicilline, du 19 novembre au 3 décembre 1953 : 15.000.000 unités. Muthanol : 2 séries commencées le 3 décembre 1953 et le 14 mars 1954.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
5 ^e jour.....	++++	++++	++++	++++	+++ 1/2,5	++ 1/20	100 %
1 mois.....	++++	++++	++++	++++	++ 1/5	+++ 1/20	
4 mois.....	++++	++++	++++	++++	++ 1/2,5	+++ 1/10	

Dans cette observation, nous voyons que, malgré une contamination assez rapprochée et un taux d'anticorps relativement peu élevé, la sérologie quantitative n'a que faiblement baissé en dépit d'un traitement bien suivi et identique aux précédentes observations.

Le malade n'a pu être revu par la suite.

— (22) Obs. Ver... M., h. (Médecin-Commandant Olivier).

Roséole ayant débuté le 15 août 1953.

Traitement : à partir du 13 septembre 1953 : 3 cyanures et 15.000.000 unités de pénicilline. Muthanol : 2 séries commencées les 1^{er} octobre et 7 décembre.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
3 ^e mois.....	+++	+++	++++	++	++ 1/2,5	++ 1/5	
6 ^e mois.....	++	0	++++	0	++ 1/2,5	++++ 1/2,5	59 %

Le malade n'a pu être suivi plus longtemps, mais on note un retard important de la négativation sur les observations précédentes. Celle-ci peut parfois survenir très tard, comme l'observation suivante nous en donne un exemple :

— (23) Obs. Ter... Fr., h.* (Professeur Gaté).

Syphilis papuleuse généralisée apparue le 28 novembre 1953 ; lésions palmaires et scrotales ; accidents croûteux du cuir chevelu.

Traitement : 6.000.000 unités de pénicilline à partir du 28-11-53.

B.W. (Calmette-Massol)							
Sérologie :	Kline	Kahn	Meinicke	Kolmer	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
11-1953 ...	++++	++++	+++	++++	/	++++ 1/8	/ 84 %
1-1954	+++	+++	++	++++	/	++ 1/4	/
5-1954	++	0	0	0	/	++ 1/4	/ 5 %
2-1955	++	0	0	0	/	++ 1/4	/ 3 %
4-1955	+	0	0	0	++ (+ 1/2,5)	++ 1/2,5	
5-1955	0	0	0	0	+	0	
6-1955	0	0	0	0	0	0	

* Dans cette observation : seules les trois dernières sérologies ont été pratiquées (moins la réaction de B.W. et celle de Meinicke) au Laboratoire de Sérologie de l'Hôpital Des Genettes. Les tests de Nelson ont été demandés par le service de M. le Professeur Gaté.

La négativation des tests quantitatifs a demandé à peu près une année et demie. On constatera que la réaction de Kolmer demeure positive beaucoup plus longtemps que les autres réactions.

• Quelles conclusions tirer de ces observations ?

— 1°) En ne tenant compte que des observations provenant du service du Médecin-Commandant Olivier, les seules que nous ayons pu suivre pendant un long délai à intervalles rapprochés, nous trouvons :

— 10 malades dont les sérologies se sont négativées, soit 38 %. Mais, bien que tous les sujets aient fait l'objet d'examens répétés, 15 seulement ont été suivis de 3 mois à 2 ans, les 11 autres moins de trois mois.

Dans ce dernier lot de 11 malades, aucun ne s'est négativé, et les dix patients dont la sérologie s'est abaissée à zéro se trouvent parmi les 15 autres malades.

Si bien que chez les sujets suivis pendant plus de trois mois, nous avons : 10 négativations et 5 sérologies demeurées positives, soit **66 % de négativations**. Parmi celles-ci : 33 % se sont négativées au troisième mois de traitement, 20 % au quatrième et 13 % au sixième, soit après le quatrième mois 53 % ; ces chiffres sont proches de ceux cités précédemment par l'Ecole Suédoise. Il est donc évident que **le délai de négativation est plus long dans la syphilis secondaire que dans la syphilis primaire**.

— 2°) Nos observations ne nous permettent pas de contrôler le principe énoncé par de nombreux auteurs selon lequel **plus le titre est haut, plus la négativation est lente à obtenir**. En effet, si nous examinons les titres de départ et les délais de négativation, nous trouvons :

Parmi les malades s'étant négativés dès le troisième mois : des taux tels que : 3 sujets au 1/20, 2 sujets au 1/80.

Parmi ceux qui se sont négativés au quatrième mois : des taux de l'ordre du 1/40, 1/10 et 1/5.

Parmi ceux négativés en six mois : 1/40 et 1/10.

— 3°) Par contre, il semble que l'on obtienne une négativation plus rapide lorsque la contamination est récente et que le traitement intervient précocement ; cela importe plus pour le délai

de négativation que le titre en début de traitement. Cette notion se trouve illustrée par le fait que parmi les 5 malades négativés en trois mois, 2 ont un Nelson négatif (roséole), un troisième a eu un chancre trois mois auparavant, un quatrième un chancre cinq mois avant. Dans les syphilis non négativées par contre on a toujours la notion d'une syphilis tardive.

Il semble que cette ancienneté de l'affection prime sur l'importance du titre : chez les 5 patients négativés en moins de trois mois les titres étaient élevés puisque 3 avaient un jalon de départ au $1/20$ et 2 au $1/80$; par contre, dans les syphilis non négativées nous rencontrons des taux de l'ordre du $1/10$ et du $1/5$.

— 4^e) **La forme clinique nous apparaît avoir une importance** dans le délai de négativation. Il semble, d'après nos observations, que les formes généralisées dites florides se négativent plus rapidement que les formes localisées. Parmi nos patients blanchis en trois mois, sur 5 malades, 4 avaient des formes diffuses (3 roséoles, une éruption papuleuse du tronc), une quatrième roséole (observation 17) l'était en tests quantitatifs en quatre mois, cela pour une seule roséole non négativée au sixième mois (obs. 23).

Par contre, dans les syphilis non négativées, malgré une observation supérieure à 3 mois (souvent 6, 8, 10 mois), nous trouvons des condylomes, des microadénopathies, des syphilides, bref des formes localisées.

Ce jugement ne veut pourtant pas être formel : ne serait-ce que l'observation 20 ci-dessus, malheureusement non poursuivie.

C'est du reste l'interférence entre ces deux facteurs de la négativation que nous venons d'énoncer, la précocité du traitement et l'impression que les formes diffuses se négativent plus rapidement, qui fait que nous trouvons dans les négativations précoces des titres élevés, puisque nous avons vu dans un chapitre précédent que les formes généralisées avaient souvent une teneur importante en anticorps.

D'après nos observations, tout se passerait comme si la syphilis secondaire, étant une zone de transition sérologique, les formes florides actives répondaient au traitement à la manière des syphilis primaires par une négativation rapide, et les formes localisées, moins actives, parfois véritables découvertes sérologiques, prenaient l'allure des formes plus ou moins latentes de la syphilis

tardive se négativant lentement ou donnant lieu à des séro-résistances.

— 5°) **Quant aux sérologies irréductibles** consécutives aux syphilis secondaires, qui seraient assez fréquentes selon les auteurs, nos observations sont de trop courte durée (1 an et 3 mois pour la plus longue) pour nous autoriser à conclure en ce sens pour certains malades.

— 6°) **Du point de vue techniques sérologiques**, ici, comme dans le stade I, la réaction quantitative de Kolmer donne des titrages d'anticorps constamment supérieurs à ceux obtenus en technique de Kline ; il en résulte que les délais de négativation sont dans la majorité des cas les délais observés en Kolmer (obs. 16). Elle nous apparaît aussi plus sensible, et plus nuancée, comme en témoigne l'observation 19, pour dépister les « réactions d'Herxheimer sérologiques ».

— 7°) **Pour ce qui est des rapports entre la sérologie quantitative** et le test de Nelson ainsi qu'avec la sérologie classique, nous les étudierons plus loin.

— 8°) **Influence des traitements.** Tous nos malades ont subi le même traitement : soit pénicilline (15.000.000 unités) suivie de plusieurs cures de bismuth, soit 3 cyanures, pénicilline, bismuth. Est-ce le fait de cette thérapeutique ? Sur les 26 observations, il n'a été enregistré aucune « rechute » ; les auteurs que nous avons cités précédemment et qui signalaient l'importance de ces échecs n'avaient employé pour la plupart qu'un traitement pénicilliné simple.

Il semble que dans le stade II, la réaction d'Herxheimer sérologique soit beaucoup plus rare qu'au cours de la syphilis primaire ; nous n'en avons rencontré que deux cas sur les 26 malades suivis.

Pour nous résumer, voici représentée l'évolution de la sérologie de l'observation 16, sous l'influence du traitement :

La négativation est obtenue en 6 mois en Kolmer, 2 mois en Kline ; on voit que les réactions quantitatives permettent d'apprécier l'efficacité de la thérapeutique plus tôt que les réactions qualitatives.

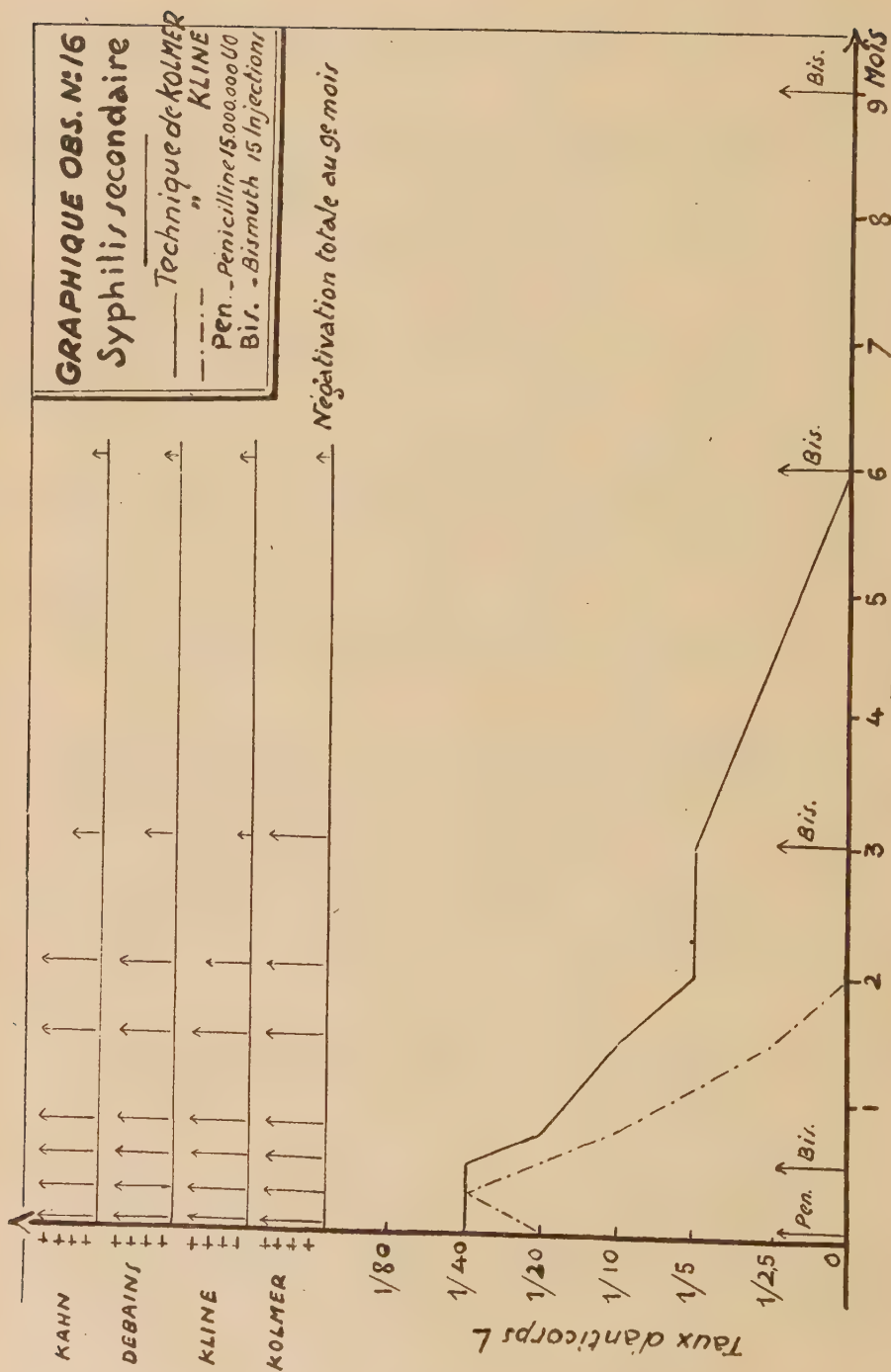


Fig. II

III. — LA SÉROLOGIE QUANTITATIVE DANS LA SYPHILIS TERTIAIRE ET NEUROLOGIQUE TRAITÉE

Si d'assez nombreuses publications ont paru à propos de l'intérêt des tests quantitatifs dans les syphilis récentes, bien peu d'auteurs ont parlé des syphilis tardives traitées et particulièrement du stade tertiaire de cette affection. Il est vrai que, de plus en plus, le nombre des malades évoluant vers ce stade diminue : d'après les statistiques de Niels Danbolt d'Oslo, parmi un lot important de malades, seulement 10 % de ceux-ci deviendraient des cardio-vasculaires et 6,6 % manifesteraient des complications nerveuses.

Ce sont surtout les auteurs français qui ont étudié ce problème et, en premier lieu, l'Ecole Bordelaise de Joulia et Pautrizel. Leclercq a résumé la tendance générale en disant que, dans la syphilis tertiaire, il y a « **peu d'espoir d'aboutir à une négativation** » de la sérologie, quelle que soit la thérapeutique employée; le plus souvent on obtient après un long traitement une baisse plus ou moins importante du taux des anticorps, mais qui se stabilise autour d'un « titre résiduel » variant avec les individus. Sur la signification de ce taux résiduel, nous reviendrons à propos des syphilis latentes.

Joulia met en garde contre ce qu'il appelle : le **phénomène paradoxal du virage à la positivité**, assez fréquent dans les formes cardio-vasculaires et les lésions cutanées tertiaires. Il consiste en une apparente augmentation de la sérologie classique sous l'influence du traitement; les tests quantitatifs effectués révèlent alors une baisse effective des anticorps antilipoïdiques. Voici une observation que nous empruntons à cet auteur :

Malade atteint de gomme nasale, traité par pénicilline. La sérologie, dans les jours qui ont suivi le traitement, a évolué comme suit :

Sérologie :	Kline	V.D.R.L.	Kolmer	Debains	Kline Q	Kolmer Q *
Avant traitem ^t	+	±	+++	++	512	1024
8 ^e jour.....	±	+	+++	++	256	512
2 ^e mois.....	++++	++++	++++	++++	128	128
181 ^e jour.....	++++	++++	++++	++++	64	128

*. Le résultat de la sérologie quantitative est ici exprimé par l'inverse de la dilution : une positivité à 1/512 est notée 512.

L'auteur estime qu'il s'agit-là d'un phénomène de zone pour un sérum hyperpositif. Cette positivité diminuant sous l'influence du traitement, comme en témoigne la sérologie quantitative, l'équilibre antigène-anticorps est peu à peu rétabli et la sérologie classique reflète alors la positivité véritable du sérum. Nous avons vu, en effet, que les syphilis tertiaires ont souvent des taux très élevés d'anticorps lipoïdiques, c'est-à-dire que les phénomènes de zone pourront s'y observer.

Stokes, Sternberg ainsi que Mahoney ont étudié l'action de la pénicilline dans ce stade de l'affection. Dans une statistique détaillée, ils reconnaissent que dans 50 à 60 % des cas, ils n'ont obtenu qu'une baisse des anticorps, dans 20 % des cas un échec total, et seulement 10 % des malades se sont négativés, les autres sujets ayant été perdus de vue.

Il semble bien qu'il en soit de même pour la **syphilis nerveuse** ; dans la même statistique, Stokes n'a obtenu que 2 négativations sur 39 malades.

Thomas s'est livré à une étude très approfondie des localisations nerveuses de la syphilis et a pu suivre pendant 5 à 14 ans des malades soumis à des tests quantitatifs, soit B.W., soit Kahn : 181 malades ont été traités par malariathérapie pendant cette période, 213 autres ont eu de la pénicilline. La sérologie quantitative reste positive dans 80-84 % des cas chez les sujets suivis pendant 5 ans, 70 % chez ceux suivis 10 ans ; les réactions pratiquées sur le liquide céphalo-rachidien sont restées positives dans 63 % des cas pendant 5 ans et 27 % pendant 10 ans. L'auteur conclut qu'il est inutile de continuer à traiter de tels malades et qu'arrivée à un palier variable avec les sujets, la sérologie n'est plus modifiée par la thérapeutique, quelle qu'elle soit.

En résumé : le stade III de la syphilis semble être, dans la majorité des cas, peu influencé par le traitement qui bien souvent n'a pour effet que de faire baisser le taux des anticorps jusqu'à un titre résiduel sur lequel le clinicien ne peut plus agir.

• **Les malades que nous avons pu suivre** pendant un certain temps sont au nombre de 19, tous de l'Hôpital Militaire Des Genettes.

Parmi ces 19 observations : 13 sont des syphilis cardio-vasculaires ou cutanées tertiaires (Dr Olivier), 6 des syphilis neurologiques (Dr Favier). Nous ne citerons dans ce paragraphe que les

observations résumant l'ensemble des cas et des évolutions sérologiques des divers malades.

— (24) Obs. Cor... Al., h., 53 ans (fig. 12).

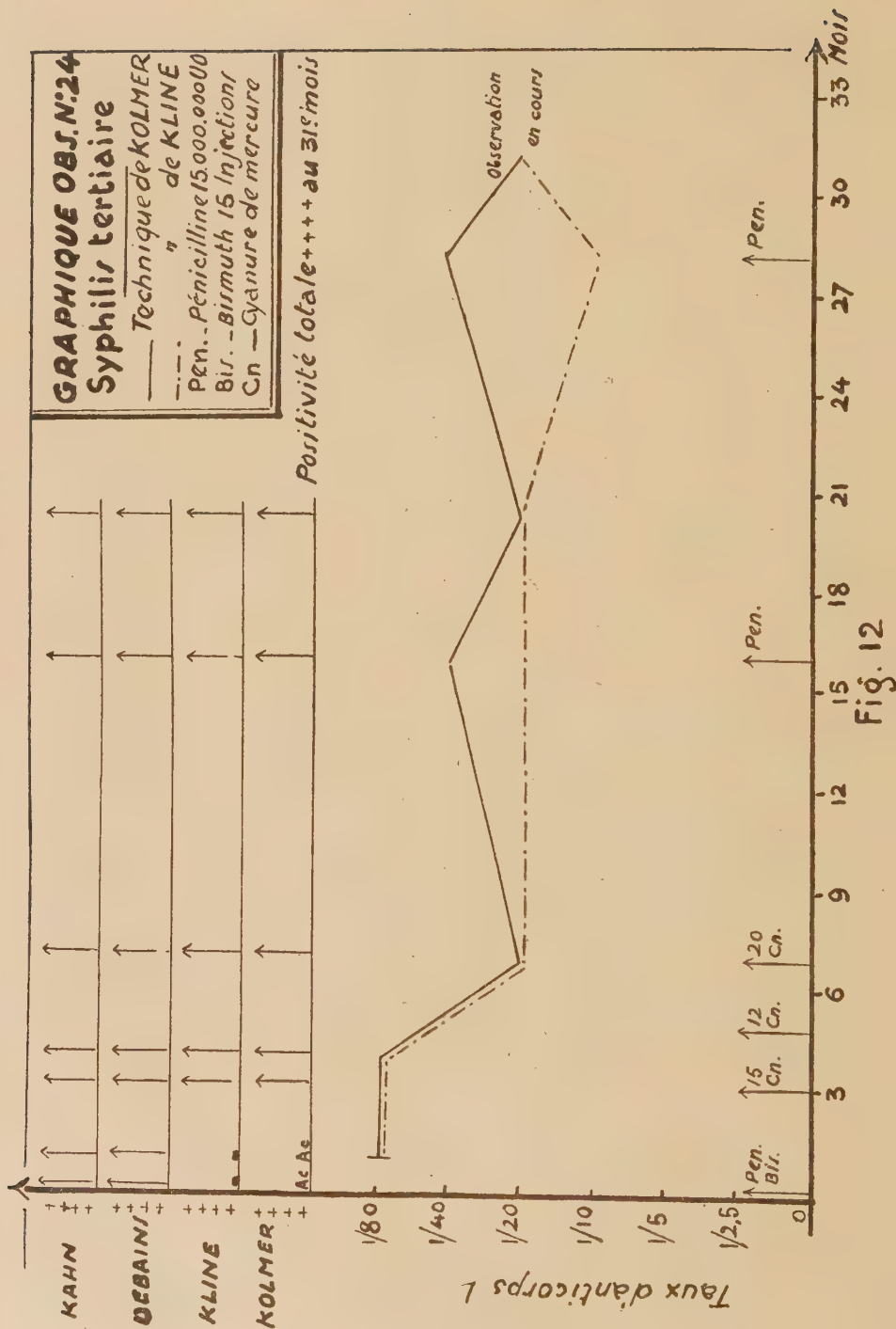
Insuffisance aortique avec crises angineuses.

Traitement depuis le 4-2-1953 : 3 cyanures, pénicilline 15.000.000, 12 injections de Muthanol, cela jusqu'en avril.

Mai 1953 : 15 cyanures. Juillet : 12 cyanures. Septembre : 20 cyanures. Octobre : 20 cyanures. - Juin 1954 : pénicilline 15.000.000 unités. - Juin 1955 : pénicilline 15.000.000 unités.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
23-2-1953 ...	0	++++	Ac.	++++	++++ 1/80	++++ 1/80	100 %
5-5-1953 ...	++++	++++	++++	++++	++++ 1/80	++++ 1/80	
26-5-1953 ...	++++	++++	++++	++++	++ 1/80	+++ 1/80	
7-9-1953 ...	++++	++++	++++	++++	++ 1/20	++++ 1/20	
8-6-1954 ...	++++	++++	++++	++++	++ 1/20	++ 1/40	
12-10-1954 ...	++++	++++	++++	++++	++ 1/20	+++ 1/20	
13-6-1955 ...	+	++++	++++	++++	++++ 1/10	++ 1/40	100 %
20-10-1955 ...	++++	++++	++++	++++	++ 1/20	++ 1/20	

Cette observation nous permet de noter le 23-2-53 un Kline négatif en sérum pur et positif au 1/80 : phénomène de zone avec un sérum hyperpositif. On constate d'autre part que la baisse des anticorps a été rapide pendant les sept premiers mois de traitement, et qu'ensuite du 7-9-53 au 20-10-55 cette chute s'est considérablement ralentie, en dépit du traitement pénicilliné, au point de ne plus représenter qu'une sérologie oscillante, se maintenant à un niveau stable très élevé. La sérologie classique qualitative est restée pendant les 2 ans et 8 mois d'observation invariablement à +++++, sans que l'on puisse y déceler la chute des anticorps, seulement mise en évidence par la sérologie quantitative.



— (25) Obs. Sa... Ma., f., 59 ans.

En juin 1951, gomme de l'avant-bras droit ; T.A. : 22,5/10,5.

Traitement : En juin 1951 : 3 cyanures, pénicilline 7.500.000 unités, 12 injections de bismuth.

Autres séries de Muthanol : une en septembre 1951, en décembre 1951, en 1952 : 4 séries. En 1953 : 3 séries. Pas de traitement depuis.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline ♀	Kolmer ♀	T.I.T.
2-12-1952 ...	++++	++++	++++	++++	+++ 1/10	+++ 1/40	
10-3-1953 ...	++++	++++	++++	++++	+++ 1/10	++++ 1/20	100 %
7-7-1953 ...	++++	++++	++++	++++	+++ 1/10	+++ 1/40	
8-12-1953 ...	++++	++++	++++	++++	++ 1/10	++++ 1/20	
1-6-1954 ...	++++	++++	++++	++++	+++ 1/5	+++ 1/20	100 %
21-6-1954 ...	++++	++++	++++	++++	++++ 1/10	+++ 1/10	
6-6-1955 ...	+	++++	++++	++++	0	+++ 1/10	

L'examen de cette malade est instructif ; en effet, il montre que l'abaissement du taux des anticorps dans la syphilis tertiaire, même bien traitée, peut être très lent puisqu'ici il a fallu deux années et demie de traitement pour voir le taux, en technique de Kolmer, passer du 1/40 au 1/10. Il met aussi en évidence le fait que nous avons déjà énoncé à savoir que la méthode de Kolmer permet un dépistage plus nuancé du titre que la réaction de Kline : ici du 2-12-52 au 21-6-54 alors que la sérologie quantitative en technique de fixation du complément indiquait une chute très lente mais pourtant nette du titre du sérum, la technique de Kline ne permettait pas de la déceler. Quant à la sérologie classique, elle est demeurée pendant toute l'observation à ++++ et le test de Nelson qualitatif à 100 %.

— (26) Obs. Fay... Ma., f., 58 ans.

Insuffisance aortique avec dilatation de l'aorte et hypertension artérielle. Vue en consultation au service de Médecine le 22-4-1955 : constatation d'une sérologie positive. Hospitalisée ensuite au service de vénéréologie.

Traitement : 4 cyanures + pénicilline 15.000.000 unités du 1^{er} au 21 mai 1955.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline ♀	Kolmer ♀	T.I.T.
27-4-1955 ...	++++	++++	++++	++++	+++ 1/10	++++ 1/40	
2-5-1955 ...	++++	++++	++++	++++	++++ 1/5	++++ 1/20	100 %
8-5-1955 ...	++++	++++	++++	++++	+++ 1/2,5	++++ 1/20	
16-5-1955 ...	++++	++++	++++	++++	++ 1/2,5	+++ 1/20	
22-6-1955 ...	++++	++++	++++	++++	++ 1/2,5	++++ 1/10	
13-10-1955 ...	++++	++++	++++	++++	+++ 1/2,5	+++ 1/10	

L'observation s'arrête malheureusement à cette date ; la malade continuera à être suivie régulièrement. Sous l'action de la pénicilline seule, le taux est passé en 5 mois du 1/40 au 1/10 en Kolmer et du 1/10 au 1/2,5 en Kline, la sérologie qualitative étant uniformément à + + + +. Faut-il en déduire que la négativation sera bientôt atteinte ? Cela est possible, mais l'observation 24 où dans les mêmes délais le titre des réagines avait baissé du 1/80 au 1/20 nous incite à la prudence.

— (27) Obs. Lag... P., h.

Syphilis cutanée tertiaire découverte et traitée régulièrement depuis 1946.

Entre 1946-1950 : traitement intensif au bismuth (Quimby et Muthanol) :

En 1951, 1952, 1953 : traitement intensif à la floccilline.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Φ	Kolmer Φ	T.I.T.
27-4-1953 ...	++++	++++	++++	++++	+++ 1/2,5	+++ 1/10	100 %
26-4-1954 ...	++++	++++	++++	+++	++ 1/2,5	+++ 1/5	
5-4-1955 ...	+++	++++	+++	++	++ 1/2,5	0 1/2,5	

Ici, les tests quantitatifs n'ont été pratiqués qu'après sept années de traitement régulièrement suivi pendant lesquelles la sérologie qualitative est demeurée à + + + + ; pendant les trois dernières années une baisse marquée du taux d'anticorps apparaît en Kolmer quantitatif et non en Kline ; on peut espérer dans ces conditions une négativation : il aura fallu dix années au moins de thérapeutique pour aboutir à ce résultat, dont trois années à la pénicilline-retard.

— Obs. n° 23.222. Be... M., f. (service du Professeur Gaté).

Scrofulodermite de la région pectorale droite, diagnostiquée en mai 1945.

Traitement : régulièrement suivi depuis cette date : séries de Muthanol.

Sérologie :	Kline	Kahn	Meinicke	B.W.	Kolmer	Kline Φ	Kolmer Φ	T.I.T.
12-5-1945 ...	—	++++	++++ ++++	++++	—	—	—	—

De 1945 à 1954 : même type de sérologie qualitative.

30-3-1955 ...	++++	++++	++++ ++++	++	++++	++ 1/2,5	+++ 1/5	52 %
---------------	------	------	--------------	----	------	----------	---------	------

Nous ne savons pas s'il y a eu amélioration de la sérologie depuis 1945 ; la sérologie classique est restée identique, mais le taux des anticorps était sans doute plus élevé au départ. Cette observation, proche de la précédente, nous montre que dix an-

nées de thérapeutique n'ont pas pu négativer la sérologie de cette syphilis tertiaire cutanée.

— (28) Obs. Gau... E., h.

Syphilis cutanée tertiaire (gomme). Malade en traitement depuis 1947, suivi régulièrement au Quimby et Muthanol.

En 1953 : une série de Muthanol ; de même en 1954.

Sérologie :	Kolmer Q	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Q	T.I.T.
4-4-1953 . . .	++ 1/5	++	+	++++	0	++ 1/2,5	—
30-5-1954 . .	++ 1/2,5	+	+	++++	0	0	100 %
6-6-1955 . . .	0	0	0	0	0	0	—

Cette observation où les tests quantitatifs n'ont été faits qu'en fin d'évolution montre tout de même qu'un traitement prolongé (ici 7 ans) peut amener des négativations des tests aux antigènes cardiolipidiques, le test de Nelson demeurant à 100 % I.S.

— (29) Obs. Gau... A., h., 55 ans.

Syphilis tertiaire. Grosse aorte déroulée avec sérologie et test de Nelson positifs.

Traité depuis 1949, régulièrement : en 1949 : 80 cyanures et une série de Muthanol. En 1950 : deux fois 2.700.000 unités de pénicilline. En 1951 : 9.000.000 unités de pénicilline. En 1952 : 4 injections de floccilline à 1.500.000 unités. En 1953 : même traitement.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
3-7-1952 . . .	+	++++	++++	++++	—	++++ 1/20	78 %
16-2-1953 . .	++++	++++	++++	++++	+++ 1/10	++ 1/40	100 %
23-11-1953 .	++++	++++	++++	++++	+++ 1/10	++ 1/40	—
28-2-1955 . .	++++	++++	++++	0	+++ 1/5	+++ 1/20	—

Ici, par contre, il semble bien que l'on ait affaire à une sérologie irréductible, en dépit du traitement intensif suivi par le malade.

Enfin, voici une observation, d'un de nos malades que nous ne nous permettons pas d'interpréter et qui a déjà fait l'objet d'une publication de MM. Bénazet, Olivier et Reboul.

— (30) Obs. Mon... J., h.

Syphilis III cutanée (érosions de la marge de l'anus) traitée depuis 1948 par bismuth et pénicilline jusqu'en 1951. En 1951, trois séries de bismuth ; en 1952 : 2 ; en 1953 : 2 ; en 1954 : 1.

Sérologie : Alors que la sérologie quantitative (Kolmer et Kline) demeure oscillante, soit au taux du 1/2,5 soit seulement en sérum non dilué, de février 1952 à mai 1954, le test de Nelson montre l'évolution suivante :

52 %	I.S. en	11-1951.
0 %	I.S. en	8-1952.
40 %	I.S. en	11-1952.
45 %	I.S. en	1-1953.
82 %	I.S. en	5-1953.
100 %	I.S. en	5-1954.

Cliniquement, le malade ne présente aucune apparence de rechute ; il existe bien des rechutes asymptomatiques, mais alors pourquoi le taux des anticorps n'aurait-il pas augmenté ? « L'augmentation régulière du pourcentage d'immobilisation ne doit-elle pas nous faire redouter la rechute et ne s'oppose-t-elle pas à la théorie qui veut qu'un test de Nelson négatif signifie guérison de la syphilis » (Olivier- Bénazet).

— (31) Ser... Al., 57 ans (service du Médecin-Commandant Favier).

Méningo-encéphalite syphilitique traitée depuis février 1948. A son entrée au service : état hébété, content de son sort, fugues, achoppe sur les mots. A l'examen : signe d'Argyll-Robertson, légère hypotonie des membres, hypoesthésie; réflexes normaux. Sérologie du liquide céphalo-rachidien : réaction de Bordet-Wassermann négative. Benjoin colloïdal : floculation dans la zone syphilitique. Dès mai 1948 : comportement très amélioré - pourtant dysarthrie encore importante.

En novembre 1950 : comportement absolument normal. Reprend une vie active et toutes ses responsabilités (situation importante).

Traitement : en 1948 : 3 cures de pénicilline, 12.000.000 unités, 3 séries de Stovarsol (21 injections par série), une série de bismuth.

En 1949 : 1 cure de pénicilline, 2 de Stovarsol, 1 de bismuth.

En 1950 : 12 cyanures, 2 séries de bismuth.

En 1951 : une série de Stovarsol, 2 de bismuth.

En 1952 : Même traitement. Plus de traitement depuis.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
28-4-1953 ..	++++	+++	++++	++++	+++ 1/5	++++ 1/10	
22-9-1953 ..	+++	+++	++++	+++	++ 1/2,5	+++ 1/5	
26-1-1954 ..	++	++++	++++	++++	++ 1/2,5	++++ 1/10	
18-10-1954 ..	+++	+++	++++	++++	++ 1/2,5	++++ 1/5	100 %

Malgré un traitement comportant pénicilline, stovarsol et bismuth, suivi régulièrement depuis 1948, la sérologie quantitative ne s'est pas négativée ; le test de Kline reste uniformément au 1/2,5, le Kolmer oscille entre 1/10 et 1/5 : nous avons une sérologie « irréductible », assez fortement positive, contrastant avec la guérison clinique apparente.

— (32) Déo... C., h., 60 ans (service du Médecin-Commandant Favier).

Syphilis neurologique datant de 1935. Signe d'Argyll-Robertson, céphalées. Liquide céphalo-rachidien à l'entrée : albumine 0,70 g - 13,2 lymphocytes.

En septembre 1954 : Argyll-Robertson, troubles gastro-intestinaux.

Traitement : depuis 1930, suivi régulièrement : novarsénobenzol, bismuth et cyanure de mercure. Depuis 1942 : séries de Muthanol.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
26-5-1953 ..	+++	++	++++	++++	++ 1/5	++ 1/10	—
20-10-1953 ..	++	++	++	+++	++ 1/2,5	+++ 1/2,5	
25-5-1954 ..	++	+++	++++	+++	0	++ 1/5	
26-10-1954 ..	+	+++	++++	++++	0	++++ 1/2,5	100 %

Là encore il s'agit certainement d'une sérologie irréductible à taux oscillants dont la signification sera étudiée ultérieurement.

— (33) Par..., f., 50 ans (même service).

Méningo-encéphalite syphilitique diffuse traitée depuis 1949. Céphalées, vomissements, douleurs fulgurantes des membres inférieurs, douleurs épigastriques de même caractère, areflexie tendineuse des membres inférieurs et diminution du tonus musculaire. Léger signe de Romberg, Argyll-Robertson. Pas d'avortement dans les antécédents.

Traitement : 1949 : Pénicilline 6.000.000 unités précédées de 10 injections de cyanure. Une série de bismuth.

En 1950 : deux cures de 6.000.000 unités de pénicilline + deux séries de bismuth. De même jusqu'en 1953 où la malade n'a eu qu'une cure de pénicilline.

En 1954 : deux séries de bismuth.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
20-11-1953 ..	+	+	++++	++++	++ 1/2,5	++ 1/5	—
7-5-1954 ...	+	+++	++++	+++	0	++ 1/2,5	100 %
18-12-1954 ..	+	+	++++	++	0	+++ 1/5	

Cette observation, malgré un traitement pénicilliné associé au bismuth, offre un troisième exemple de sérologie irréductible en syphilis nerveuse.

• Interprétation de ces observations.

1° Tous les sujets étudiés dans le paragraphe des syphilis tertiaires ont eu plusieurs tests quantitatifs, mais la plus grande partie d'entre eux sont d'anciens malades qui n'ont subi ces tests que dans les trois dernières années de leur longue observation. En effet, si nous répartissons ces patients par années de traitement, nous voyons que sur les 13 malades : 6 ont été suivis plus de 5 ans (dont 3 : 8, 9 et 12 ans) et 7 moins de 5 ans (tous plus d'un an sauf l'observation 26 : 6 mois). Si maintenant, nous recherchons ceux qui sont parvenus à la **négativation**, nous en trouvons **3 sur 13 soit 22,5 %** environ et parmi ces 3 malades, 2 ont été suivis plus de 5 ans : l'un 12 ans, l'autre 8 ans ; le troisième s'est négativé après quatre années de traitement.

Il apparaît donc que dans la syphilis tertiaire, le nombre de sérologies se négativant est assez peu important et **lorsqu'il y a négativation, celle-ci survient tardivement** ; l'inertie sérologique étant, ici, beaucoup plus prononcée que dans le stade secondaire.

Dans le groupe des 6 malades suivis plus de 5 ans, nous comptons 4 sérologies que l'on peut considérer comme irréductibles (pour les « sérologies irréductibles », voir les syphilis latentes) : le traitement n'a aucune action sur le taux des anticorps et, du reste, ce taux est assez bas, toujours de l'ordre du $1/5$ ou du $1/2,5$ en Kolmer, du $1/2,5$ ou inférieur en Kline, mise à part l'observation 29 où le Kolmer oscille depuis plus de deux ans et demi entre le $1/20$ et le $1/40$ et le Kline entre le $1/5$ et le $1/10$.

Dans le groupe des 7 autres malades : les taux d'anticorps trouvés sont très nettement supérieurs ; c'est ainsi qu'en fixation du complément, on relève, comme taux des derniers examens : le $1/10$ pour 4 d'entre eux, le $1/20$ et le $1/40$ pour 1 (le septième s'étant négativé). Pour la plupart, ces sujets ont une courbe sérologique qui répond à celle de l'observation 24, c'est-à-dire une chute, d'abord rapide, puis ensuite un stade plus ou moins oscillant : nous ne saurions prévoir s'il persistera une sérologie irréductible, ou si la baisse des réagines se fera très lentement comme l'observation 25 le fait espérer.

Il est à remarquer, qu'ici, nous n'avons pu mettre en évidence chez aucun des malades traités, une augmentation du taux des anticorps, sous l'influence du traitement, du type **réaction d'Herxheimer sérologique**.

2° **La localisation de l'affection** semble avoir une certaine importance sur le délai de négativation, du moins d'après nos 13 observations.

Celles-ci comprennent : 7 malades atteints de lésions cutanéomuqueuses, gommès ou glossites, et 6 d'aortite syphilitique. Parmi ces 6 maladies de Hogdson, aucune n'a pu avoir sa sérologie négativée bien que certaines aient été suivies pendant six années; par contre, les trois sujets à tests négativés avaient tous trois des localisations tertiaires cutanées. Il semble donc bien, qu'en dépit des titres en anticorps très élevés avant traitement que les auteurs ont voulu leur reconnaître, **les atteintes cutanéomuqueuses évoluent plus aisément que les aortites vers la négativation**. Mais un facteur peut intervenir pour fausser ces données : il n'est pas rare de découvrir une aortite syphilitique fortuitement, lors d'un examen systématique, si bien que l'on peut se demander si les localisations cardio-vasculaires ne sont pas très anciennes, expliquant leur résistance à la thérapeutique ; à l'opposé, par leur aspect clinique même, les atteintes cutanées font l'objet d'un diagnostic et donc d'un traitement relativement précoce. Le problème est d'autant plus difficile à trancher que l'interrogatoire est ici bien souvent infructueux.

3° **Dans les localisations nerveuses**, dont nous avons six exemples comprenant : 3 syphilis à manifestations nerveuses telles que céphalées, réaction liquidienne, et superposables à l'observation 32, un tabès en traitement depuis 1948 et 2 méningo-encéphalites spécifiques, nous n'avons noté aucune négativation, bien que tous ces malades aient été (à l'exception d'un seul) très régulièrement traités. Ils présentent tous des taux d'anticorps bas et oscillants sur lesquels la thérapeutique est sans effet, du type des observations citées précédemment.

Ces syphilis nerveuses pouvant toutes être considérées comme des lésions du stade tertiaire, nous n'avons donc eu que 3 négativations totales, en sérum non dilué, sur 19 malades étudiés, soit un peu plus de **15 % dont 10 % après 5 ans**.

4°) **Les tests quantitatifs avec les deux techniques employées** montrent, à ce stade de l'affection comme aux autres, une sensibilité plus grande de la réaction de Kolmer : celle-ci donne des taux d'anticorps supérieurs à la réaction de Kline, et se négative plus tardivement ; dans l'observation 25, cette sensibilité plus grande se manifeste nettement puisque dans le même laps de temps la réaction de fixation du complément dénote une baisse sensible du titre du 1/40 au 1/10, alors que le test de floculation demeure au 1/10.

Le test d'immobilisation du tréponème est toujours trouvé très positif et quelle que soit la courbe sérologique sa positivité demeure.

5° **L'influence du traitement.** Certains malades ont subi un traitement bismuthique simple, d'autres, pénicilliné avec au préalable 4 injections de cyanure, la plupart ont eu des cures de pénicilline ou flocilline suivies de séries de muthanol. Il est difficile de juger de l'efficacité respective des diverses thérapeutiques, étant données les durées différentes d'observations des malades. Pourtant il est hors de doute que, sous l'influence de la pénicilline seule, le taux des anticorps baisse considérablement et rapidement (obs. 26), mais les injections de cyanure semblent avoir une action comparable (obs. 24).

Par contre, sur les sérologies dites irréductibles, la pénicilline ou flocilline n'est pas plus efficace que les autres modes de traitement. Enfin, la thérapeutique au bismuth seul est capable de donner de bons résultats puisqu'il se trouve que les trois négativations obtenues l'ont été par cette méthode (obs. 28).

En résumé, nous pouvons dire que le stade III de la syphilis se caractérise par le fait que la négativation de la sérologie classique y est possible, mais que celle-ci est toujours longue, avec semble-t-il une plus grande facilité pour les localisations cutanéomuqueuses.

IV. — LES TESTS QUANTITATIFS ET LA SYPHILIS CONGÉNITALE TRAITÉE

Nous avons étudié au chapitre « Intérêt diagnostique des réactions quantitatives » le rôle que celles-ci pouvaient jouer dans le dépistage des **sypphilis congénitales chez le nouveau-né**. Grâce à elles, il semble que le traitement systématique des enfants nés de mères syphilitiques ne soit plus à envisager. Rein et Kostant ont établi qu'il n'était pas utile d'instituer un traitement très précoce ; en effet, si l'on suit par des sérologies quantitatives l'évolution du taux des anticorps de l'enfant, au bout d'un mois, un diagnostic ferme peut être posé et le traitement mis en jeu si cela est nécessaire ; en général chez l'enfant non syphilitique, mais présentant une sérologie positive par passage des anticorps à travers la barrière placentaire, le titre baisse de moitié en trente jours.

Nous n'envisagerons plus ici que les **sypphilis congénitales du jeune ou de l'adulte** diagnostiquées soit par l'apparition d'une lésion clinique, soit au cours d'un examen systématique suivi d'une enquête familiale.

• **Nous disposons de 11 observations**, du service de Dermato-Vénéréologie de l'Hôpital Des Genettes. Chez la plupart, le taux des anticorps n'a pu être évalué qu'après plusieurs mois ou années de traitement.

— (34) Obs. Gr... A., h., 20 ans.

Syphilis de découverte sérologique. L'origine congénitale est très vraisemblable. Le malade dit n'avoir jamais eu de rapports sexuels ; la mère est décédée d'une insuffisance aortique syphilitique ; le père a une sérologie positive.

Traitement : début le 24-7-1953 : 3 injections de cyanure, 15.000.000 unités de pénicilline. Séries de bismuth commencées les 13 août, 20 octobre 1953, 26 janvier et 30 mai 1954.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
20-7-1953' ...	+++	++++	++++	++++	(+ 1/5)	++ 1/20	100 %
15 ^e jour....	++++	++++	++++	++++	(+ 1/5)	+++ 1/10	
3 semaines..	++++	++++	++++	++++	+++ 1/10	+++ 1/10	100 %
3 mois.....	+++	++++	++++	++++	++ 1/2,5	+++ 1/10	
6 mois.....	+	+++	++++	++++	0 1/2,5	+++ 1/20	100 %
10 mois....	++++	++++	++++	++++	++ 1/2,5	+++ 1/5	

Malgré la thérapeutique intensive suivie par ce malade, la sérologie reste oscillante sans que l'on puisse déceler une tendance à la négativation.

— (35) Obs. Bi... R., h., 20 ans.

Découverte sérologique. Le sujet nie tout rapport sexuel ; l'enquête familiale permet de dépister chez le père une maladie de Hodgson. Syphilis vraisemblablement congénitale.

Traitement : début en janvier 1953 avec 3 injections de cyanure, 8.000.000 unités de pénicilline, une série de bismuth. Autres séries commencées les 14 avril, 7 juillet, 5 octobre 1953, 19 janvier 1954, 8 avril, 5 juillet 1954, 7 février 1955.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
5-4-53 (4 mois de traitem ^t)	++++	++++	++++	++++	+++ 1/2,5	+++ 1/10	100 %
8 mois.....	+	+	0	++	0	0	
10 mois.....	++	++++	++++	++	0	++ 1/5	81 %
1 an 4 mois..	++	+++	+++	0	0	(+ 1/5)	
1 an 7 mois..	+	+++	++++	+++	0	++ 1/5	
1 an 10 mois.	+	++	++	+++	0	++ 1/2,5	80 %
2 ans ½.....	0	0	++	0	0	0	

Ici le traitement a permis pratiquement la négativation ; c'est le seul exemple que nous ayons parmi les onze observations.

— (36) Obs. Vr... R., h.

Kératite interstitielle traitée depuis décembre 1952 par 10 injections de cyanure, 15.000.000 unités de pénicilline, une série de bismuth. Autres séries bismuthiques commencées les 29 mars, 29 mai et 29 septembre 1952.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
2-2-53 (2 mois de traitem ^t)	++++	++++	++++	++++	+++ 1/20	++++ 1/40	
2 mois 1 sem.	++++	++++	++++	++++	++ 1/5	++ 1/20	100 %
2 mois 3 sem.	++++	++++	++++	++++	++ 1/20	+++ 1/40	
3 mois 3 sem.	++++	++++	++++	++++	+++ 1/20	++++ 1/40	
4 mois.....	++++	++++	++++	++++	++ 1/40	+++ 1/40	
5 mois.....	++++	++++	++++	++++	+++ 1/10	++++ 1/80	
5 mois ½.....	++++	++++	++++	++++	+++ 1/10	+++ 1/80	
6 mois.....	++++	++++	++++	++++	+++ 1/10	++++ 1/40	
8 mois.....	++++	++++	++++	++++	++ 1/10	++++ 1/20	

Autre observation de sérologie résistant au traitement : sérologie, semble-t-il, irréductible demeurant à un niveau de positivité très élevé.

• **En résumé.** Sur 11 malades traités, au minimum depuis six mois, pendant plusieurs années pour la plupart d'entre eux, il n'a été obtenu qu'une seule négativation (obs. 35) après deux ans et demi de thérapeutique régulière. Tous les autres malades, mise à part une observation qui pose un problème particulier et sera rapportée plus loin (obs. 54), présentent des sérologies irréductibles à taux oscillants : 3 ont des titres de l'ordre du 1/2,5 - 1/5, 5 autres sont voisins du 1/10, et l'observation 36 varie entre le 1/40 et le 1/80.

On peut en conclure que dans les syphilis congénitales tardives, avec ou sans manifestations cliniques, quel que soit le traitement employé, il est très difficile de réduire le taux d'anticorps et la négativation semble exceptionnelle.

V. — ÉTUDE DES ANTICORPS ANTILIPOIDIQUES DANS LA SYPHILIS LATENTE TRAITÉE

Par syphilis latente ou sérologique pure, on entend une syphilis uniquement décelable par les réactions sérologiques classiques ou par le test de Nelson, l'examen clinique étant entièrement négatif. De plus en plus cette forme est rencontrée par le vénéréologue. En effet, la multiplication des examens sérologiques systématiques permet de déceler des affections qui autrefois seraient passées inaperçues : examens prénuptiaux et prénataux, sérologies obligatoires pour tout étranger entrant en France, examens sérologiques pratiqués dans les centres de transfusion.

Et pourtant le taux des réagines et son évolution au cours du traitement, dans ces syphilis latentes, a été rarement étudié.

Thomas les divise en deux catégories : les syphilis latentes précoces et les syphilis latentes tardives. Pour l'auteur, cette classification trouve sa justification dans le fait que, sous l'influence de la thérapeutique, les premières, lorsqu'elles se négativent, le font en un à deux ans, alors que les secondes ne parviennent à ce résultat que beaucoup plus tard et obéissent à la loi : « plus la syphilis est ancienne, plus il faut de temps pour la négativer ». Une statistique élaborée par Kaplan et Brightman au « pénitencier de Sing-Sing » illustre cette conception :

- Sur 30 syphilis datant de 7 à 12 mois : 5 sont négativées en 10 mois, 6 en 24 mois, et 2 en 36 mois.
- Sur 26 syphilis de plus de 12 mois : 3 sont négativées en 24 mois et 2 en 40 mois.

Mais cette statistique met aussi en évidence le fait que la négativation dans ce stade de syphilis latente est assez rare et d'autant plus difficile à obtenir que le traitement intervient plus tardivement. Cutler, Chester et Price, étudiant 447 malades traités par la pénicilline seule pour cette affection, notent que :

- au terme d'une observation de 24 mois : 22 % de syphilis latentes précoces se sont négativées contre seulement 3,5 % de formes tardives (ceci exprimé en employant comme test sérologique la réaction de Mazzini).
- après 6 années : 34 % de précoces sont parvenues à ce résultat et 10 % de syphilis traitées tardivement.

Redmond, Nicol et Shooter, traitant de l'allure générale de la courbe des anticorps dans les formes latentes et sous traitement pénicilliné, décrivent trois types de graphiques : certains malades demeurent à un taux élevé (9 sur 83), d'autres présentent de très nettes fluctuations du titre sans jamais se négativer (49 sur 83), enfin un troisième groupe voit son taux d'anticorps décroître lentement avant d'arriver à la négativité (25 sur 83).

MM. Olivier, Bénazet et Reboul, dans un article récent auquel nous faisons de larges emprunts, émettent l'hypothèse que les taux élevés se trouvent dans les syphilis récentes, les taux bas dans les affections tardives et que la constatation de tels titres par les réactions quantitatives peut permettre de porter un diagnostic d'ancienneté : « Il semble qu'en présence d'une syphilis latente, révélée par la sérologie, la constatation d'un taux élevé d'anticorps, de sa chute rapide sous l'effet du traitement et, pourrait-on ajouter, d'un luo-test négatif, doive faire penser à une syphilis récente. »

— A) **Les observations que nous apportons.** Les malades que nous avons étudiés sont **au nombre de 93**, du service de Dermato-Vénéréologie de l'Hôpital Des Genettes (Médecin-Commandant Olivier), sauf deux malades du service des Contagieux (Profes-

seur Sohier). Nous avons en outre testé **23 malades** de la Clinique dermatologique de l'Antiquaille*.

Mais tous ces sujets n'ont pu être suivis pendant la même période. Nous en comptons 13 ayant eu des sérologies quantitatives pendant plus de 2 ans, 10 entre 1 et 2 ans, 20 entre 6 mois et 1 an, soit : 43 malades suivis régulièrement pendant plus de 6 mois par la méthode quantitative.

Parmi les 50 malades restants, 19 sont intéressants à plusieurs titres, surtout par la baisse rapide de leurs taux d'anticorps anti-lipoïdiques.

Du point de vue thérapeutique, parmi ces 93 malades : 22 ont été traités plus de 2 ans (dont 17 plus de 3 ans), 9 entre 1 et 2 ans et 18 entre 6 mois et 1 an, soit : 49 malades traités régulièrement pendant plus de 6 mois.

Si nous répartissons nos observations en fonction des titres obtenus lors du premier examen en sérologie quantitative, nous trouvons les résultats suivants :

En réaction de Kolmer quantitatif		En réaction de Kline quantitatif	
Premier examen	Dernier examen	Premier examen	Dernier examen
1/40... 3 obs.	1/40... 2 obs.	1/40... 0 obs.	1/40... 0 obs.
1/20... 21 obs.	1/20... 5 obs.	1/20... 1 obs.	1/20... 1 obs.
1/10... 24 obs.	1/10... 18 obs.	1/10... 9 obs.	1/10... 2 obs.
1/5... 20 obs.	1/5... 19 obs.	1/5... 13 obs.	1/5... 9 obs.
1/2,5... 8 obs.	1/2,5... 15 obs.	1/2,5... 29 obs.	1/2,5... 18 obs.
0... 0 obs.	0... 17 obs.	0... 27 obs.	0... 49 obs.
Titre médian 1/10	Titre médian 1/5	Titre médian 1/2,5	Titre médian 2,5 > titre > 0

De ce tableau se dégage le fait que **sous l'influence du traitement les titres des sérums examinés ont nettement baissé** puisque le titre médian en Kolmer est passé du 1/10 au premier examen au 1/5 en fin d'observation, et en Kline du 1/2,5 à un taux voisin de 0. D'autre part, on y décèle des négativations puisqu'avant toute thérapeutique aucun malade n'était négatif en sérologie quantitative par la méthode de Kolmer et l'on voit qu'en fin

* Ces malades que nous n'avons pas suivis assez longtemps, n'entrent pas dans les chiffres cités ci-dessous; certaines observations très intéressantes seront analysées plus loin.

d'observation 17 sérums négatifs sont apparus dans la même technique.

Enfin, avant toute thérapeutique, ou lors du premier examen, on constate **que les taux obtenus sont variables** : avec des titres élevés, de l'ordre du $1/40$ en Kolmer, ou bas voisins du $1/5$ ou du $1/2,5$; néanmoins, nous avons 24 observations dont le titre est supérieur au $1/20$ en Kolmer et après traitement il n'y en a plus que 7.

Nous avons vu, au cours de l'étude des autres stades de la syphilis, que bien souvent **la réaction de Kline indique des taux d'anticorps inférieurs à ceux trouvés par la réaction de Kolmer**. Cette notion est encore plus évidente ici ; au premier examen nous avons 24 observations supérieures au $1/20$, en Kolmer, pour 1 en Kline, et 48 supérieures au $1/10$, en Kolmer, pour 10 en Kline. Ceci a pour conséquence que de nombreuses formes latentes présentent des sérologies quantitatives dissociées (27 observations négatives en Kline avant toute thérapeutique contre 0 en Kolmer).

Or, nous avons vu, dans un chapitre précédent, parlant de l'intérêt diagnostique des réactions quantitatives, qu'en dehors de la syphilis celles-ci étaient généralement dissociées : **il ne faudrait pas en conclure, inversement, que réaction quantitative dissociée doit exclure la possibilité d'une syphilis** : cet exemple le prouve.

Il est à noter que, dans ce tableau, nous avons fait rentrer sous la rubrique « Premier examen » aussi bien les observations de malades suivis quantitativement avant tout traitement (ces derniers sont au nombre de 35) que les résultats du premier titrage pratiqué chez des sujets déjà en traitement. L'obtention d'un taux médian au $1/10$ pour ces 93 observations, comparable au titre médian trouvé dans les syphilis latentes que nous avons étudiées avant thérapeutique, nous indique que ce fait n'a pas apporté une grosse perturbation statistique.

Parmi les 93 malades, nous avons obtenu 17 négativations, soit 18,5 %. Si nous recherchons combien de temps ces 17 sujets ont été traités pour parvenir à ce résultat, nous trouvons que 7,6 % l'ont été après 2 ans, 3,2 % après une thérapeutique de 1 à 2 ans, et pour 7,7 % il n'a pas fallu un an (2,2 % moins de 6 mois, 5,5 % entre 6 et 9 mois) ; bref, **en moins de 2 ans de traitement nous notons 10,9 % de négativations, et après 2 ans 7,6 %**.

Bien qu'il soit souvent difficile de connaître la date de contamination de ces malades et, par là même, de déterminer si la syphilis latente est précoce ou tardive, dans le groupe des malades négativés par un traitement inférieur à 2 années, nous relevons :

Pour un malade négativé en 7 mois, un chancre au maximum 4 ans auparavant ; pour un autre négativé en une année, un chancre 2 ans avant la découverte sérologique ; pour un troisième, négativé en 14 mois, une notion de contamination remontant à 3 ans ; enfin pour un quatrième, dont les tests quantitatifs sont devenus négatifs en 4 mois, se pose le problème de savoir si l'on est en présence d'une rechute ou d'une nouvelle contamination ; une sérologie classique négative et un T.I.T. négatif en novembre 1953, fixe le délai le plus long à 22 mois entre la contamination et la date de retour à la négativité (voir obs. 56).

Ces exemples tendent à confirmer la notion établie par Thomas que les syphilis latentes qui sont négativées en moins de deux ans sont généralement des affections assez récentes.

Si nous répartissons nos observations les plus intéressantes, en fonction des délais de traitement, pour essayer de nous rendre compte de l'importance des négativations, des chutes marquées d'anticorps et des taux restés stationnaires, nous obtenons :

- a) Chez les malades traités plus de deux ans : 22 observations.
 - 7 négativations.
 - 5 chutes du taux des anticorps.
 - 10 taux d'anticorps stationnaires.
- b) Chez les malades traités de 1 à 2 ans : 9 cas.
 - 3 négativations.
 - 3 chutes du taux des anticorps.
 - 3 taux d'anticorps stationnaires.
- c) Entre 6 mois et un an : 18 cas.
 - 5 négativations.
 - 6 chutes du taux des anticorps.
 - 7 taux d'anticorps stationnaires.

d) Moins de 6 mois : 28 malades.

— 2 négativations.

— 10 chutes du taux d'anticorps.

— 16 taux d'anticorps stationnaires.

Si, chez les malades soumis à un traitement pendant moins de 6 mois on peut supposer que les taux stationnaires sont dus au fait qu'il faut dans ces infestations anciennes un certain temps avant que l'influence des médicaments se manifeste dans la courbe sérologique par suite de « l'inertie tissulaire », les mêmes taux stationnaires après deux ans de soins ont généralement la valeur de sérologies irréductibles ; il en est de même aussi, du reste, pour une grande partie des chutes de taux d'anticorps après cette même période. Mais il faut souligner le fait que même dans les syphilis latentes soumises à un traitement de moins de six mois, il existe un nombre important d'observations qui mettent en évidence une baisse marquée du taux des anticorps circulants. Il y a donc divers modes de réponse à la thérapeutique. Peut-on dire que les chutes précoces du taux d'anticorps se voient dans les syphilis relativement récentes ? Chez quatre des dix patients qui ont vu leurs anticorps diminuer au cours d'une thérapeutique de 6 mois au maximum et chez lesquels l'interrogatoire a pu révéler la date probable de contamination, celle-ci avait eu lieu dans les deux à trois ans auparavant, pour les autres malades la date du début de l'affection n'a pu être précisée. Il semble donc bien que **les syphilis latentes précoces réagissent rapidement** au traitement, avec une baisse prononcée des anticorps dès les premiers mois, cela allant du reste avec leur négativation plus rapide.

Citons quelques observations de malades qui illustreront ces données. D'abord, des exemples de négativations précoces et tardives ; puis, des observations de sujets qui sous l'influence du traitement ont vu leurs taux d'anticorps baisser plus ou moins rapidement ; enfin, quelques cas de sérologies stationnaires ; cela chez des patients traités : plus de 2 ans, de 1 à 2 ans, entre 6 mois et 1 an, moins de 6 mois.

I. Les négativations.

— (37) Obs. Dy... El., h. (fig. 13).

Découverte sérologique en décembre 1952. Sérologie de contrôle pratiquée chez les parents : négative.

Traitement : 1953 : 2 cures de Muthanol, une de cyanure. 1954 : 3 séries de Muthanol. 1955 : une série de Muthanol.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
8-1-1953	++++	++++	++++	++++	++ 1/5	+++ 1/20	100 %
11 ^e mois	++++	++++	++++	++++	+++ 1/2,5	+++ 1/10	
14 ^e mois	+++	++++	++++	++++	++ 1/2,5	+++ 1/10	
17 ^e mois	+	++++	++++	++	0	+++ 1/2,5	
20 ^e mois	+++	+++	++++	+++	++ 1/5	+++ 1/5	
2 ans	0	+++	++++	++	0	+++ 1/2,5	
2 ans 3 mois	0	+++	++	++	0	+++ 1/2,5	100 %
2 ans 8 mois	+	++++	+	+++	0	0	

On remarquera que le titre régulièrement décroissant pendant les 17 premiers mois présente une réascension passagère au vingtième mois décelée aussi bien en Kline qu'en Kolmer et même par le clavier sérologique habituel.

— (38) Obs. Fr... F., f.

Syphilis sérologique en août 1949, dépistée à la suite d'un avortement avec fœtus macéré. Le mari a été trouvé porteur lui aussi d'une syphilis sérologique en 1950.

Traitement : d'août 1949 à janvier 1953 : pénicilline 3.000.000 unités par an. En 1953 : 3 séries de bismuth. Même thérapeutique en 1954. Une série en 1955.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
4-5-1953	+++	+++	++++	++++	0	++ 1/10	100 %
4 ^e mois	+++	+++	++++	++++	++ 1/2,5	+++ 1/5	
8 ^e mois	+	+++	++++	++++	0	++ 1/10	
1 an	0	+++	++++	++++	0	++ 1/5	100 %
1 an 4 mois	+	++	+++	0	0	++ 1/2,5	
2 ans	0	++	+++	0	0	0	
2 ans 4 mois	0	0	0	0	0	0	

Aux délais ci-dessus, il convient d'ajouter les 3 ans et 9 mois de traitement effectué sans contrôle quantitatif. La négativation est donc intervenue après 6 années ; le Kline quantitatif a toujours été négatif.

— (39) Obs. Bou... J., h., 36 ans (fig. 13).

Syphilis sérologique diagnostiquée le 29 juin 1953. Dans les antécédents : blennorrhagie en 1941, chancre probable en 1951 non traité.

Traitement : en 1953 : 3 injections de cyanure + 12.000.000 unités de pénicilline + 2 séries de Muthanol. En 1954 : 3 séries de Muthanol.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline $\varnothing$	Kolmer $\varnothing$	T.I.T.
29-6-1953	++++	++++	++++	++++	++ 1/5	++ 1/10	100 % (220)
8 ^e jour....	++++	++++	++++	++++	+ 1/5	+++ 1/10	
30 ^e jour....	++++	++++	++++	++++	+++ 1/2,5	+++ 1/5	
3 ^e mois....	+	+	++++	+	—	—	
6 ^e mois....	+	+	++++	0	0	++ 1/2,5	
1 an....	+	+++	++++	+	0	++ 1/2,5	
13 mois....	0	±	+	0	0	0	100 %
14 mois....	0	0	±	0	0	0	

La négativation s'est donc ici effectuée en 13 mois ; l'affection remontait vraisemblablement à 2 ans.

— (40) Obs. Po... A., h. (fig. 13).

Syphilis sérologique reconnue le 2 novembre 1954.

Traitement : en novembre 1954 : 3 injections de cyanure + 14.000.000 unités de pénicilline. En 1955 : 4 injections de floccilline et une série de bismuth.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline $\varnothing$	Kolmer $\varnothing$	T.I.T.
2-11-1954	++	++++	++++	++++	++ 1/2,5	+++ 1/2,5	100 % (1.650)
30-11-1954	++	++++	++++	++++	++ 1/2,5	+++ 1/2,5	
2 mois ½....	+	++++	++++	++	0	+++ 1/2,5	
3 mois....	+	++++	++++	+	0	++ 1/2,5	
9 mois....	0	+	0	0	0	0	100 % (1.016)

Il a été pratiqué deux T.I.T. quantitatifs et l'on voit que suivant la sérologie quantitative aux antigènes cardiolipidiques le titre du T.I.T. s'est abaissé, bien que restant toujours très fortement positif.

L'observation suivante est particulièrement intéressante car elle démontre que les traitements longtemps poursuivis peuvent parfois amener des négativations très tardives, après une sérologie qui par son caractère stationnaire pouvait en imposer pour une sérologie irréductible.

— Obs. n° 27.829. Gi... L., h., 35 ans (service du Professeur Gaté).

Découverte sérologique en 1946.

Traitement régulièrement suivi depuis cette date. En 1946, 47 et 48 : 4 séries de Muthanol par an.

De 1949 à 1954 : une série de Muthanol, 4 à 6 mois de repos, nouvelle série.

Sérologie :	Kline	Kahn	Meinicke	B.W.	Kolmer	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
En 1946.....	—	++++	++++ ++++	++++	—	—	—	—
De 1947 à 49.	—	++++	+++ +++	++	—	—	—	
De 1949 à 54.	++	0	V.D.R.L. 0	0	—	—	—	100 %
30-3-1955	0	0	V.D.R.L. 0	0	++++	0	++++1/2,5	83 %

Il semble bien qu'après 6 années de traitement la négativation puisse être envisagée ; mais on se rend compte ici tout particulièrement que l'appréciation de ce délai varie avec les réactions employées : alors que toutes les autres techniques sont négatives, seul le Kolmer met en évidence un taux encore appréciable d'anticorps ; tout se passe comme si en utilisant des réactions de plus en plus sensibles on tendait à se rapprocher du test de Nelson.

2. Exemples de baisse du taux d'anticorps sans négativation.

— (41) Obs. La... H., h., 38 ans.

Syphilis sérologique découverte en janvier 1951 lors d'une tuberculose pulmonaire.

Traitement : en 1951 : 14.000.000 unités de pénicilline + 2 séries de Muthanol. En 1952 : 8.500.000 unités de flocilline. De même en 1953. Pas de traitement depuis.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
22-4-52 (1 an 3 mois)....	++	+++	++++	+++	—	+++1/20	95 %
2 ans.....	++	+++	++++	0	0	+++1/10	
2 ans ½.....	+	++	++++	+++	0	++++1/5	100 %
3 ans.....	+	+	++++	0	0	+++1/2,5	
3 ans ½.....	+	+	++++	+	0	+++1/2,5	100 %
4 ans.....	+	+	++++	++	0	+++1/2,5	
4 ans ½.....	0	+	+++	0	0	+++1/2,5	

Ce malade, traité depuis quatre ans et demi par de la pénicilline (à part deux séries de bismuth en 1951), est passé du 1/20

au 1/2,5 en Kolmer et semble rester stationnaire à ce taux. C'est un exemple de baisse importante sous thérapeutique pénicillinée.

— (42) Obs. Ch... G., f., 40 ans.

Syphilis sérologique dépistée en 1949 ; traitée très irrégulièrement jusqu'en 1952.

Traitement : en 1952 : 2 séries de Bivatol. En 1953 : 3 séries de bismuth. En 1954 : 3 séries de bismuth et 4 injections de 1.500.000 unités de flo-cilline.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Φ	Kolmer Φ	T.I.T.
24-6-53 (1 an $\frac{1}{2}$ après début de thérapeu-tique suivie)	++++	++++	++++	++++	++ 1/2,5	+++ 1/10	100 %
2 ans.....	++++	++++	++++	++++	0 (+ 1/2,5)	+++ 1/10	100 %
2 ans 3 mois.	+++	++++	++++	++++	0	+++ 1/10	
2 ans $\frac{1}{2}$	++	+++	++++	+++	0	+++ 1/10	
2 ans 9 mois.	+++	++++	++++	+++	++ 1/2,5	++++ 1/2,5 (+ 1/5)	
3 ans.....	+	++++	++++	+++	0	++ 1/5	
3 ans 4 mois.	+	++++	++++	++++	0	+++ 1/10	
3 ans 10 mois.	+	+++	++++	+++	0	+++ 1/5	

Il semble, malgré le caractère oscillant que présente cette sérologie qu'entre le premier et le dernier examen il y ait eu une dimi-nution du titre en anticorps de l'ordre de 1 dilution, cela en plus de 2 années d'un traitement intensif.

— (43) Obs. Ant... R., h., 57 ans.

Syphilis sérologique chez un malade présentant un caractère dépressif. Examen neurologique normal.

Traitement : régulièrement suivi depuis 1950, à base de cyanure, péni-cilline, bismuth. En 1953 et 1954 : une série de bismuth par an seulement.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Φ	Kolmer Φ	T.I.T.
22-10-52 (2 ans après le début du trai-tement) ...	++	++++	++++	0	++ 1/2,5	+++ 1/10	100 %
2 ans 3 mois.	+++	++++	++++	0	+++ 1/2,5	++ 1/10	
2 ans $\frac{1}{2}$	+++	++++	++++	+++	0	+++ 1/10	
3 ans.....	++	++++	++++	++++	++ 1/2,5	++ 1/10	
3 ans 3 mois.	++	++++	++++	0	++ 1/2,5	++ 1/5	
3 ans $\frac{1}{2}$	+	++++	++++	+	0	++ 1/5	
4 ans 2 mois.	+	++++	++++	0	0	+++ 1/2,5	100 %
5 ans.....	++	++++	++++	++	0	+++ 1/2,5	

Dans cette observation où nous voyons le taux des anticorps baisser très lentement en Kolmer, la méthode de Kline quantitative ne rend que peu compte de cette amélioration.

— (44) Obs. Pet... Cl., h., 22 ans.

Syphilis sérologique découverte en décembre 1953 lors d'un examen systématique (Kline-exclusion + + + +). Parents à sérologie négative.

Traitement : en 1954 : 16.000.000 de pénicilline + 4 séries de Muthanol. En 1955 : une série de bismuth.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
20-1-54	+++++	+++++	+++++	+++++	+++ 1/2,5	+++ 1/10	5 %
1 semaine....	+++++	+++++	+++++	+++++	+++ 1/2,5	+++ 1/20	
2 semaines...	+++++	+++++	+++++	+++++	++ 1/2,5	++ 1/20	
4 semaines...	+ (?)	+++++	+++++	+++++	0 (+ 1/2,5)	+++ 1/10	100 %
3 mois.....	+++++	+++++	+++++	+++++	0	++ 1/10	
6 mois.....	+++++	+++++	+++++	+++++	0	++ 1/5	100 %
1 an 2 mois..	0	+++++	+++++	+++++	0	++ 1/5	

Cette observation nous montre qu'en 6 mois d'un traitement bien suivi le taux des anticorps est passé du 1/20 au 1/5 en Kolmer, du 1/2,5 à 0 en Kline quantitatif. Le jeune âge du sujet nous mène à penser qu'il s'agit d'une syphilis contractée assez récemment : le taux assez élevé au départ et l'action rapide de la thérapeutique en est un argument ; d'autre part, nous voyons le T.I.T. négatif lors du premier examen et se positiver ensuite ; cette négativité serait un indice supplémentaire de la précocité de l'affection, une erreur technique étant peu probable (test refait plusieurs fois).

— (45) Obs. Ro... S., h., 22 ans.

Syphilis sérologique diagnostiquée en février 1954.

Traitement : en 1954 : 12.000.000 unités de pénicilline, du 19 février au 5 mars. Muthanol : 4 séries commencées les 5 mars, 24 mai, 24 août et 22 novembre.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
22-2-1954	+++++	+++++	+++++	+++++	0 (+ 1/2,5)	+++ 1/10	96 %
1 ^{re} semaine....	+++++	+++++	+++++	+++++	++ 1/2,5	+++ 1/20	
2 ^e semaine....	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++ 1/2,5	+++ 1/20	
3 ^e mois.....	++	+++++	+++++	++	0	++ 1/5	
6 ^e mois.....	+++	+++++	+++++	+++++	++ 1/2,5	+++ 1/2,5	
9 ^e mois.....	++	+++++	+++++	+++++	0	++ 1/2,5	

Nous voyons ici que, sous l'influence de la pénicilline, le titre en anticorps a subi tout d'abord une augmentation du 1/10 au 1/20 et de 0 à 1/2,5 du type réaction d'Herxheimer sérologique, puis une diminution jusqu'au 1/5 ; la pénicilline a donc été très efficace et son action s'est manifestée immédiatement ; puis sous le traitement bismuthique le titre est tombé au 1/2,5 en Kolmer pour une positivité seulement en sérum non dilué en Kline.

— (46) Obs. Ro... P., h. (service du Professeur Sohler).

Syphilis sérologique découverte en août 1953 chez un malade traité pour amibiase intestinale.

Traitement : 15.000.000 unités de pénicilline, précédées de 3 injections de cyanure à partir du 8 septembre 1953 ; 2 séries de bismuth par la suite.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
8-9-1953	++	+++	++++	++++	+++1/10	+++ 1/20	100 %
1 ^{re} semaine...	++++	++++	++++	++++	+++1/5	++++ 1/20	
3 ^e mois.....	++++	++++	++++	++++	+++1/2,5	++++ 1/10	
6 ^e mois.....	++	++++	++++	++	++1/2,5	++++ 1/10	

Chez ce malade, la chute du taux des anticorps apparaît plus marquée en Kline qu'en Kolmer ; c'est un des rares exemples que nous avons de cette évolution.

— (47) Obs. Fe..., h.

Syphilis sérologique dépistée le 4 mars 1954. Dans les antécédents : exulcération négligée du gland en 1951.

Traitement : 15.000.000 unités de pénicilline à partir du 15 mars, suivies d'une série de Muthanol.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
4-3-1954	++++	++++	++++	++++	++ 1/10	++++ 1/40	100 %
4 ^e mois.....	++++	++++	++++	++++	++ 1/5	++ 1/10	

Donc ici la syphilis est relativement récente : le taux d'anticorps est initialement élevé et chute rapidement. De même :

— (48) Obs. Ri... M., f.

Syphilis découverte en décembre 1954 lors d'une sérologie systématique pratiquée en service de Pneumo-Phtisiologie (Médecin-Commandant Boucher) où la malade était hospitalisée pour abcès du poumon.

La contamination est sans doute récente : mari atteint de syphilis secondaire à la même époque en relation avec un accident vénérien survenu en

Indochine ; retour d'Indochine fin 1953. Donc, à peu près sûrement contamination datant d'un an au maximum pour la conjointe.

Traitement : à partir du 31 décembre 1954 : 2 injections de cyanure et 5 de flocilline ; la malade a reçu courant décembre 22 g. de tifomycine d'autre part.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
31-12-1954 ...	++++	++++	++++	++++	++ 1/10	++ 1/20	100 %
1 ^{re} semaine ...	++++	++++	++++	++++	++++ 1/5	++++ 1/10	
1 mois après.	++	++++	++++	++++	0	++ 1/5	100 %

— Obs. n° 40.043. Ch..., h. (service du Professeur Gaté).

Syphilis sérologique découverte en mars 1955 au cours d'une enquête consécutive à une syphilis conjugale.

Traitement : une série de 15 injections de Muthanol à partir du 20 mars 1955.

Sérologie :	Kline	Kahn	V.D.R.L.	B.W.	Kolmer	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
30-3-1955	++++	++++	++++	++	++++	++ 1/10	++ 1/40	100 %
29-6-1955	++++	++++	++++	++	++++	+++ 1/5	++ 1/10	

Donc, en 6 mois, sous traitement bismuthique, le titre des anticorps, élevé au départ, a baissé rapidement. Peut-on en déduire que la date de contamination est assez rapprochée ?

3. Observations de malades présentant des taux d'anticorps stationnaires.

— (49) Obs. Bou... Fr., h.

Sérologie trouvée positive en 1951 puis en 1953. Dans les antécédents : syphilis primaire en 1925 traitée pendant un an au novarsénobenzol à l'Hôpital de l'Antiquaille, Lyon.*

Traitement : en 1953 : 3 injections de cyanure, 15.000.000 unités de pénicilline et 3 séries de bismuth. En 1954 : une série de Muthanol.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
17-9-1953 ...	++++	++++	++++	++++	++ 1/2,5	+++ 1/10	100 %
1 année de traitement.	++++	++	++++	++++	++ 1/2,5	+++ 1/10	
1 an 4 mois.	++	+++	++++	+++	++ 1/2,5	+++ 1/10	
1 an 10 mois.	++	++++	++++	++++	0	++ 1/20	
2 ans.	++++	++++	++++	+++	0	+++ 1/20	
2 ans 1/2.	+++	+++	++++	++++	0	++++ 1/5	
2 ans 9 mois.	++++	++++	++++	++++	0	+++ 1/10	

La réaction de Kolmer montre un taux stationnaire entre les sérologies distantes de 1 an et 9 mois ; entre ces taux nous remar-

quons un plateau avec un titre plus important au 1/20, ceci pendant une période de 4 mois, après quoi on enregistre une baisse très nette au 1/5 avant de remonter au 1/10. Du point de vue sérologique on pourrait parler d'une « rechute » mais celle-ci n'aurait été accompagnée d'aucun signe clinique et surtout aurait rétrocedé spontanément : il semble donc que ce soient de simples oscillations du taux d'anticorps.

— (50) Obs. Na... M., h., 61 ans (fig. 13).

Découverte sérologique en avril 1951.

Traitement : en 1951 : 6 injections de cyanure, 6.000.000 unités de pénicilline et 2 séries de Muthanol. En 1952 : 15.000.000 unités de pénicilline + 1 injection de floccilline (1.500.000 unités). En 1953 et 1954 : même traitement.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T
Mai 1952 (1 an de traitem ^t)	++	+++++	+++++	+++++	++ 1/5	++ 1/20	
1 an 6 mois..	++	+++++	+++++	+++++	++ 1/5	+++ 1/20	
1 an 7 mois..	+++++	+++++	+++++	+++++	+++ 1/5	+++ 1/20	
1 an 8 mois..	+++++	+++++	+++++	+++++	+++ 1/5	++++ 1/40	
1 an 10 mois.	+++++	+++++	+++++	+++++	+++ 1/5	++ 1/40	
2 ans.....	+++++	+++++	+++++	+++++	+++ 1/2,5	+++ 1/40	
2 ans 3 mois.	+++++	+++++	+++++	+++++	+++ 1/5	+++ 1/40	
2 ans 6 mois.	+++++	+++++	+++++	+++++	+++ 1/2,5	++++ 1/20	100 % (300)
2 ans 9 mois.	+	+++++	+++++	+++++	0 (+ 1/2,5)	++++ 1/10	
3 ans.....	+++++	+++++	+++++	+++++	++ 1/2,5	++ 1/20	
3 ans 4 mois.	+++++	+++++	+++++	+++++	0 (+ 1/2,5)	++ 1/10	
3 ans 6 mois.	+++++	+++++	+++++	+++++	++++ 1/2,5	++ 1/20	100 % (335)
3 ans 9 mois.	++	+++++	+++++	+++++	+++ 1/2,5	+++ 1/10	
4 ans 3 mois.	+++++	+++++	+++++	+++++	++ 1/5	+++ 1/10	
4 ans 5 mois.	+++++	+++++	+++++	+++++	+++ 1/2,5	++++ 1/10	

Cette observation nous montre un autre exemple de taux pratiquement stationnaire pendant une longue période. Pourtant, on note des oscillations : le taux augmente pendant les 6 premiers mois de traitement, puis reste stationnaire et, alors que la thérapeutique est arrêtée, semble amorcer une décroissance.

— (51) Obs. Car... M., h.

Sérologie trouvée positive le 21 décembre 1952. Traitement : 3 injections de cyanure + 15.000.000 unités de pénicilline + 1 série de Muthanol, du 8 janvier au 16 mars 1953. Ensuite, 3 autres séries de Muthanol commencées les 21 avril, 7 juillet et 5 octobre 1953. En 1954 : une série de bismuth.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline ♀	Kolmer ♀	T.I.T.
15 ^e jour.....	++++	++++	++++	++++	++++ 1/10	++++ 1/10	100 %
3 ^e mois.....	++++	++++	++++	++++	++++ 1/5	++++ 1/20	
6 ^e mois.....	++++	++++	++++	++++	++++ 1/5	++++ 1/20	
9 ^e mois.....	++	++++	++++	++++	++ 1/2,5	+++ 1/10	
1 an.....	+++	++++	++++	++++	++ 1/2,5	+++ 1/10	
1 an 3 mois..	+++	++++	++++	++++	++ 1/2,5	+++ 1/10	

Ici l'évolution des anticorps n'est pas la même en réaction de floculation et en réaction d'hémolyse ; le taux est stationnaire en Kolmer avec même une ascension passagère, alors qu'en Kline il décroît au début régulièrement. C'est un des rares cas où nous n'avons pas concordance entre les deux modes.

— (52) Obs. Cer... G., f., 43 ans.

Syphilis découverte en février 1955 lors d'une sérologie systématique, la malade étant hospitalisée en service de Pneumologie (Médecin-Commandant Boucher) pour bronchite-emphysème. Mari tué en 1944.

Traitement : 1^{er} mars 1955 début de 6 injections de cyanure + 6.000.000 unités de flocliline + 1 série de Muthanol. Deux autres séries bismuthiques commencées les 13 juin et 13 septembre.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline ♀	Kolmer ♀	T.I.T.
10-2-1955	++++	++++	++++	++++	+++ 1/5	++++ 1/40	100 %
3 mois après le début du traitement..	++++	++++	++++	++++	+++ 1/10	++++ 1/40	
6 mois après..	++++	++++	++++	++++	++ 1/5	+++ 1/40	

Six mois après le début de la thérapeutique les taux d'anticorps sont identiques à ceux décelés avant la mise en traitement, malgré le titre élevé au départ qui aurait plutôt fait supposer une chute assez rapide, comme nous l'avons déjà énoncé.

— (53) Obs. Jul... L., h., 30 ans.

Enfin, l'observation d'un malade qui, lui aussi, peut faire hésiter à porter ou non un diagnostic de « rechute sérologique ». Syphilis sérologique le 28 février 1953.

Traitement : 15.000.000 unités de pénicilline précédées de 3 injections de cyanure, du 6 au 23 mars. Trois séries de Muthanol commencées les: 25 mars, 3 juin et 3 septembre 1953.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline ♀	Kolmer ♀	T.I.T.
28-2-1953	+++	++++	++++	++++	++ 1/20	++++ 1/20	
3 ^e jour.....	++++	++++	++++	++++	++ 1/20	+++ 1/40	100 %
10 ^e jour.....	++++	++++	++++	++++	++++ 1/20	++ 1/40	
17 ^e jour.....	++++	++++	++++	++++	++++ 1/20	+++ 1/40	
3 ^e mois.....	++++	++++	++++	++++	++ 1/5 (?)	+++ 1/20	
6 ^e mois.....	++++	++++	++++	++++	++ 1/20	++ 1/20	

— Obs. n° 39.493. Ch... A., h., 56 ans (service du Professeur Gaté).

Syphilis sérologique découverte en 1949.

Traité régulièrement depuis : 10 séries de bismuth.

En février 1955 : 9.000.000 unités de floccilline.

Sérologie :	Kline	Kahn	Meinicke	B.W.	Kolmer	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
9-10-1954	++++	++++	++++ ++++	++++	/	+++ 1/8	/	100 %
30-3-1955 ...	++++	++++	++++ ++++	++	++++	++ 1/5	+++ 1/10	
29-6-1955	++++	++++	++++ ++++	++	++++	++ 1/5	+++ 1/10	

Ainsi, au bout de 6 années de thérapeutique suivie, les titres d'anticorps restent stationnaires, assez élevés, alors que la sérologie classique est très fortement positive : il s'agit très certainement d'une sérologie irréductible.

Enfin, une autre observation d'un malade de la Clinique Dermatologique de l'Antiquaille, malgré l'existence d'une seule sérologie quantitative, permet de se demander si parfois un traitement, même bien conduit, n'est pas incapable de faire varier un taux d'anticorps même très élevé.

— Obs. n° 38.428. Seg..., f. (service du Professeur Gaté).

Syphilis sérologique diagnostiquée le 19 septembre 1953. Depuis cette date, thérapeutique intensive avec floccilline et bismuth.

Sérologie :	Kline	Kahn	Meinicke	B.W.	Kolmer	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
19-9-1953 ...	++++	++++	++++ ++++	++++	/	/	/	96 %
16-3-1955 ...	++++	++++	++++ ++++	++++	++++	++ 1/80	+++ 1/100	

Trouver un titre aussi élevé après un an et demi de thérapeutique semble en contradiction avec ce que nous avançons précédemment, à savoir : un titre élevé est généralement de bon pronostic car il baisse rapidement sous l'influence du traitement et se rencontre surtout lorsque la date de contamination est récente. Ici, la thérapeutique paraît être sans effet sur le titre ; peut-on escompter une baisse des anticorps dans l'avenir ou faut-il supposer chez cette malade une sérologie irréductible à un tel niveau ?

4. **En résumé.** Dans les syphilis de découverte sérologique, les taux d'anticorps au départ sont très variables : les uns élevés, les autres bas.

— **Parmi les formes à titre élevé :**

a) Certaines, dès l'installation du traitement, accusent une chute très nette et rapide ; souvent alors, l'interrogatoire révèle des antécédents vénériens récents (obs. 44, 47, 48). Dans ces cas, la négativation est obtenue assez rapidement entre 1 et 2 ans (obs. 39).

b) D'autres réagissent à la thérapeutique mais lentement et n'aboutissent que tardivement à la négativation, après 2 ans (obs. 37, 38).

c) Un troisième groupe, malgré un traitement intensif, ne semble pas influencé par celui-ci et la teneur en anticorps reste longtemps élevée (obs. 50, 53).

— **Les formes à teneur peu importante en anticorps sériques.**

a) Elles sont d'un diagnostic délicat. Le titre est de l'ordre de grandeur de celui que l'on rencontre dans les fausses-réactions et si l'on utilise Kolmer et Kline le test quantitatif est souvent dissocié, mais le test de Nelson qualitatif y est toujours positif.

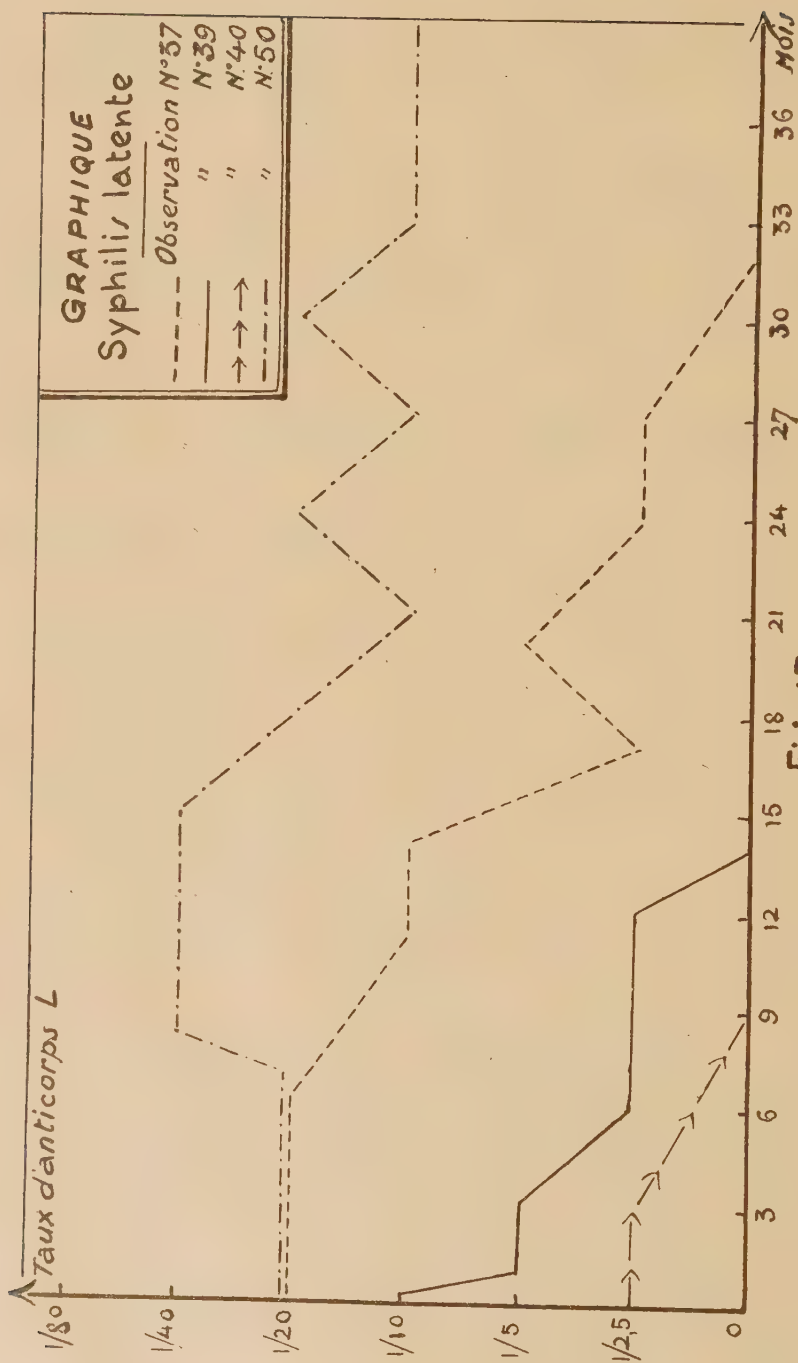
b) L'interrogatoire ne relate pas de contamination récente.

c) La thérapeutique généralement n'a qu'une faible action et la chute du taux des anticorps, lorsqu'elle existe, est lente (obs. 42, 49, 51) et présente des oscillations ; pourtant des négativations peuvent être obtenues (obs. 40).

— **La technique d'hémolyse** en Kolmer donne pratiquement de façon constante des taux d'anticorps supérieurs à la méthode de Kline ; elle permet de déceler des ascensions et des régressions du titre qui passeraient inaperçues en méthode de flocculation (obs. 45, 50).

— **La réaction d'Herxheimer** sérologique est exceptionnelle : 1 fois sur 93 malades (obs. 45).

— **Le graphique ci-dessous** représente les diverses évolutions possibles.



B) Signification du « taux résiduel d'anticorps ».

Si nous examinons les observations citées précédemment, nous constatons que certaines, en dépit d'un traitement intensif et régulièrement suivi, ne présentent, après une baisse initiale du taux d'anticorps, aucune variations importantes de ce dernier, pendant de nombreux mois ou années, alors que l'état clinique du malade est satisfaisant ou nettement amélioré.

Il en est ainsi des trois observations 49, 50 et 51 (syphilis sérologiques traitées) ; si pour certaines des observations citées dans ce travail, le taux stationnaire d'anticorps est relativement bas, de l'ordre de $1/5$ ou du $1/2,5$ en Kolmer, pour quelques autres ce titre est élevé oscillant entre le $1/10$ et le $1/20$.

Il en est de même dans les syphilis tertiaires et surtout neurologiques : observations 24, 29, 31, 32, 33 ; l'observation 31 est typique à cet égard : les tests quantitatifs demeurent stationnaires autour du $1/5$ et du $1/10$ alors que cliniquement le malade est apparemment guéri.

Ce sont ces « sérologies irréductibles » qui présentent un taux permanent d'anticorps appelé « taux résiduel ». Celui-ci n'est influencé par aucune thérapeutique et son niveau peut être, comme nous venons de le voir, plus ou moins élevé.

On a beaucoup discuté sur sa signification. Peut-on dire qu'un malade est guéri s'il présente encore des réactions quantitatives et qualitatives positives ? Ce problème se confond avec celui du traitement prolongé de la syphilis.

— Le fait que ce taux résiduel ne se rencontre généralement que dans les syphilis traitées tardivement ou plus ou moins régulièrement, a fait supposer à de nombreux auteurs tels : Rein, Julia, Durel, Demanche, qu'il s'agissait d'une réaction tissulaire déclenchée au départ par l'incitation antigénique mais qui se poursuivait une fois l'antigène disparu. En somme, **l'organisme au cours de sa longue infestation aurait pris l'habitude de sécréter des anticorps lipoïdiques et cesserait de le faire d'autant plus tardivement que l'antigène aurait été plus longtemps en contact avec lui.**

C'est cette manière de voir que Puccinelli résume de la façon suivante : « Il s'agit d'une mutation anticorpique dans le secteur de la protidosynthèse qui se poursuit dans le système réticulo-

endothélial après une déviation initiale due à l'intervention de l'antigène, au delà de la cessation de la stimulation spécifique opérée par le partigène. »

C'est d'ailleurs un phénomène courant en Immunologie générale : le sérum du typhique guéri contient des anticorps longtemps après la fin de sa maladie ; et il ne vient pas à l'idée du clinicien de continuer à traiter le malade pour ce seul motif. Pourquoi n'en serait-il pas de même pour la syphilis ? D'autre part, si l'on étudie la période « d'inertie » existant entre le moment où l'on commence la thérapeutique et la date où le titre des anticorps diminue, on se rend compte, comme nous l'avons signalé au cours de ce travail, que cette latence sérologique est d'autant plus longue que l'on avance dans les stades de la syphilis : inexistante au stade primaire, elle augmente au stade secondaire pour devenir maximum dans la syphilis latente : tout se passe comme si l'organisme mettait de plus en plus de temps à diminuer son rythme de fabrication d'anticorps, cette inertie aboutissant au taux résiduel d'anticorps.

— Pour d'autres auteurs, ce que de Graciansky a appelé « **le stade asymptote** » de la courbe représentant la chute des anticorps serait la manifestation de l'infection larvée de quelques organes profonds, favorisée par une thérapeutique insuffisante. Bolgert et Lévy, particulièrement, se refusent à admettre qu'une sérologie quantitative résiduelle puisse aller de paire avec une stérilisation de l'organisme.

Pourtant, si l'on admettait cette hypothèse de foyers tréponémiques latents, il serait difficile, comme le souligne Rein, de concevoir la raison pour laquelle la thérapeutique, quelle qu'elle soit, est sans influence ; Thomas, étudiant 31 séro-résistances traitées par la pénicilline, n'obtient qu'une seule baisse du titre résiduel.

— On conçoit que la définition du taux résiduel d'anticorps soit d'un intérêt capital. En effet, si l'on admet la première hypothèse suivant laquelle ce taux n'est que la manifestation soit d'une habitude de l'organisme à faire des anticorps soit de l'immunité acquise du sujet qui a été contaminé (comme le pense Charpy) il apparaît inutile de traiter une syphilis séro-résistante et il n'y a

pas de raison de rechercher la négativation comme critère de guérison ; par contre, si l'on pense que la guérison ne peut être obtenue et affirmée que par la négativation de la sérologie quantitative et qualitative : le traitement devra être poursuivi longtemps et même indéfiniment.

Pourtant, dans la pratique, **le problème est à la fois plus complexe et plus simple**. Plus complexe, car il est difficile de savoir à partir de quel moment une sérologie devient irréductible puisqu'elle peut l'être aussi bien à des taux du 1/20 qu'à ceux du 1/2,5 ; l'observation 40, par exemple, nous montre qu'après une période où la thérapeutique était sans effet sur le taux d'anticorps, la sérologie a pourtant baissé. Plus simple : par suite de l'emploi de la sérologie quantitative. Comme le soulignent de Graciansky, Joulia et Pautrizel, et à Lyon MM. Coudert d'une part et Olivier, Bénazet, Reboul d'autre part, il semble que l'on puisse arrêter le traitement devenu inefficace sur la sérologie d'une syphilis soumise au préalable à une thérapeutique sérieuse, à condition que le malade soit l'objet d'une surveillance systématique en sérologie quantitative. Lynch propose de pratiquer des titrages d'anticorps dans le sang tous les mois pendant un an, tous les deux mois durant la deuxième année, tous les trois mois ensuite. Ainsi, s'il se produit un accroissement important des anticorps, symptomatique d'une rechute par thérapeutique insuffisante, il pourra être décelé précocement et pendant ce temps le malade n'aura pas eu à subir un traitement probablement inutile, et cela sans risque pour lui.

Il faut noter que le problème des anticorps résiduels se complique encore depuis que l'on sait mettre en évidence une pluralité d'anticorps : réagines, immobilisines, tréponémiques spécifiques... Peut-être suffit-il, pour affirmer la guérison, de rechercher seulement la négativation de l'un d'entre eux et non de tous ?

C'est ainsi que Puccinelli pense que l'anticorps TL (dont nous avons parlé précédemment) serait la traduction de l'infestation de l'organisme et disparaîtrait du sérum du syphilitique en même temps que le germe pathogène serait détruit en totalité.

C) Le problème des réactions sérologiques à taux oscillants.

L'oscillation du taux des anticorps dans les syphilis anciennes a été signalée depuis longtemps. En 1951, Joulia et Pautrizel reconnaissaient deux espèces d'oscillations : les unes, continues et de forte amplitude, dont nous parlerons plus loin, traduisant des rechutes ou des réinfections, les autres, de courte durée et faible amplitude : ce sont ces dernières qui nous intéressent ici.

En effet, dans les observations que nous avons citées, il est à noter que certaines d'entre elles présentent, d'un examen à l'autre, des augmentations et diminutions de une ou deux dilutions autour d'un titre restant sensiblement le même. C'est, par exemple, le cas des observations 49, 50, dans la partie moyenne de son évolution, et 51 en technique de Kolmer.

Divers auteurs ont essayé d'expliquer ce phénomène. Cutler et Price font de ces oscillations le résultat des **variations individuelles et de laboratoire**. Il n'est pas douteux qu'en dépit de titrages précis, et d'une technique rigoureuse, les résultats des réactions biologiques ne puissent être considérés comme absolus.

Mais c'est principalement sur l'origine des variations individuelles que les sérologistes se sont penchés. Pour Cutler, il s'agit de la superposition d'un « taux-seuil » d'anticorps syphilitiques constant et d'un taux variable d'anticorps proches de la réagine mais non spécifiques, révélés pourtant par le sérodiagnostic, ces derniers anticorps provenant des composants autres que cardiolipidiques de l'antigène syphilitique. C'est-à-dire que cet auteur admet comme étiologie des oscillations de « fausses réactions » venant ajouter leurs effets à un taux normal constant et spécifique dû aux anticorps syphilitiques vrais.

C'est en quelque sorte une généralisation de ce que de Graciansky a récemment appelé du nom de « **fausses-réactions chez des syphilitiques avérés** ». L'Ecole Parisienne, en effet, réserve ce nom à l'augmentation du titre en anticorps qui se rencontre lorsqu'un syphilitique contracte une affection intercurrente (herpès, grippe, etc.) pouvant, par elle-même, donner une fausse réaction.

Voici à ce propos l'observation très intéressante, déjà citée par MM. Olivier, Bénazet, Reboul et Bazin d'une malade adressée au Service de Dermato-Vénéréologie de l'Hôpital Des Genettes

par le Médecin-Commandant Boucher (Service de Pneumologie du même hôpital).

— (54) Obs. Poi... J., f., 25 ans.

Traitée à l'âge de 1 an pour syphilis congénitale. A 21 ans, sérologie négative lors d'un examen prénuptial. En mars 1953, traitée en Pneumologie pour une ornithose. A partir de ce moment la sérologie quantitative est la suivante :

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
23-4-1953 ...	+	+++	++++	0.	0	+++ 1/10	100 %
23-7-1953 ...	+	+	+++	++	0	++ 1/5	78 %
2-11-1953 ...	+	+	±	0	0	0	82 %
2-2-1954 ...	0	±	++++	0	0	+++ 1/2,5	0 %
20-7-1954 ..	0	0	++	0	0	0	96 %

En avril 1953, la malade reçoit 4 injections de 1.500.000 unités de pénicilline procaïne-monostéarate d'alumine. Les auteurs ne pensent pas que ce traitement ait pu faire chuter les réagines et les immobilisines aussi rapidement, et admettent qu'il s'agit d'un réveil de la production des anticorps et des immobilisines au moment de l'ornithose ; il n'y a pas de raison, en effet, de suspecter une réinfection. En juillet 1954, sérologie quantitative négative mais T.I.T. de nouveau positif ; cela alors que la malade est enceinte de deux mois : la grossesse semble être à l'origine de la nouvelle montée des immobilisines ; le T.I.T. de février 1954 a été refait plusieurs fois afin d'éliminer une erreur technique : il a toujours été négatif.

— (55) Obs. Ca... R., h., 24 ans.

Observation qui met très nettement en évidence l'ascension momentanée du taux des anticorps avec obtention d'une sérologie oscillante due à des accès de paludisme chez un syphilitique. Elle a déjà fait l'objet d'une publication de MM. Bénazet, Vigne, Thivolet et Rolland. Malade hospitalisé dans le service des Contagieux de l'Hôpital Des Genettes (Prof. Sohier) à son retour d'Indochine.

Dans les antécédents : paludisme à plasmodium vivax, deux blennorrhagies en 1947 et 1950, sérologie syphilitique négative en 1950. A reçu une cure de stovarsol pour amibiase et de la chloromycétine.

A l'entrée : sérologie hépatique perturbée. Si nous représentons les divers examens sérologiques de ce malade nous obtenons :

Date	Accès palustre	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline φ	Kolmer φ	T.I.T. Ac.
30-10-52		0	++	0	0	0	0	
10-11-52	10-11-52	+++	+	++++	++++	+ 1/5	++++ 1/40	
17-11-52		+	+++	++++	+++	—	—	
1-12-52		0	++	++++	0	0	+++ 1/10	
11-12-52		0	++	0	0	0	0	Positif
15-12-52		0	+	0	0	0	0	
6- 1-53		0	+++	++	0	0	0	40 %
12- 1-53	14-1-53	0	+++	+	0	0	0	
9- 2-53		0	+++	+	0	0	0	+
6- 5-53	3-5-53	+	+++	++++	++++	+++ 1/2,5	+++ 1/80	87 %
23- 6-53		+	++	±	++++	0	(+ 1/2,5)	
1- 3-54		0	+	0	0	0	0	67 %

Le T.I.T. positif à plusieurs reprises permet d'affirmer la syphilis sérologique. On voit que la sérologie quantitative est habituellement négative, si ce n'est lors du premier accès palustre ; dans le deuxième accès, seule la sérologie en sérum non dilué permet de noter une positivité passagère des réactions ; un troisième accès en mai 1953 occasionne une montée importante du titre.

Des affections intercurrentes survenant chez un syphilitique peuvent donc être responsables d'oscillations du taux des anticorps plus ou moins importantes.

Mais il semble que dans les variations du titre en réagines, que nous nous sommes proposés d'étudier, d'autres facteurs peuvent intervenir. Nous avons vu dans un chapitre précédent que l'anticorps antilipoïdique est une gamma-globuline ; on peut envisager, comme l'admettent Durel et Fribourg-Blanc, que la quantité d'anticorps varie chaque fois que **la production des gamma-globulines** subit une modification, d'autant plus que la globuline-anticorps est peu différente de la globuline normale. Une augmentation de ces protéines chez un sujet normal peut ne pas amener la positivité des tests quantitatifs, mais chez un syphilitique possédant déjà un titre faible d'anticorps, elle pourra être suffisante pour que des réactions sensibles apparaissent positives. On conçoit alors les oscillations fréquentes et de courte durée des sérologies quantitatives sous diverses influences : altérations de la protidosynthèse, sollicitations de la part du système neuro-végétatif, déséquilibre hypophyso-surrénalien consécutif aux agressions microbiennes, physiques ou chimiques. Ceci permet d'expliquer aussi que l'on trouve de temps à autres chez des sujets négativés depuis peu de temps des taux peu élevés et transitoires ; ils se trouvent

alors dans cette zone que Mahoney a décrite sous le nom de « **zone d'instabilité sérologique** » : il existe encore des anticorps syphilitiques mais en quantité si faible que les méthodes actuelles ne peuvent les mettre en évidence, d'où la négativation ; un apport de gamma-globulines ajoutant son titre à ces anticorps permettra à un test sensible de découvrir cette incursion dans la zone de détection sérologique.

Mais ces oscillations doivent être différenciées d'autres variations du taux des anticorps, celles-là beaucoup plus importantes et de plus longue durée, causées par les rechutes et les réinfections.

VI. — SÉROLOGIE QUANTITATIVE : RECHUTES ET RÉINFECTIONS

Le diagnostic des rechutes et réinfections (on distinguait autrefois d'un point de vue clinique : récidives, super-infections et réinfections) n'est pas un problème nouveau. — Déjà en 1926, Raoul Bernard au Congrès de Bruxelles avait édicté les conditions considérées indispensables, cliniquement, pour permettre de préciser la nature de tels accidents.

Mais, à la suite de l'introduction de la pénicilline dans l'arsenal thérapeutique antisypilitique et du fait de la naissance des réactions quantitatives, ce problème diagnostique devait subir de profonds remaniements étudiés tout particulièrement par l'Ecole Bordelaise dans la thèse de Bayrou, en 1951.

— **Les tests quantitatifs sont, en effet, un élément de choix pour pouvoir affirmer l'une ou l'autre de ces éventualités.** Hassler et Harris, Heymann, Joulia et Durel ont décrit les particularités sérologiques de chacune d'elles et sont arrivés à la conclusion que seule la sérologie quantitative pouvait permettre une certitude.

La surveillance sérologique de malades atteints de syphilis et traités peut mettre en évidence deux types différents d'oscillations à grande amplitude :

Le taux d'anticorps, après avoir baissé sous l'influence du traitement, se stabilise puis reprend une ascension lente et progres-

sive : il s'agit d'une **rechute** qui signe l'insuffisance de la thérapeutique ; celle-ci n'a pas permis la stérilisation complète de l'organisme ; à partir des foyers tréponémiques résiduels l'infection s'est propagée peu à peu à nouveau et la production d'anticorps augmente. La sérologie décèle cet accroissement généralement avant tout signe clinique de rechute.

Ou bien, après avoir déchu progressivement, le titre d'anticorps monte en flèche : c'est **une réinfection** ; le malade stérilisé par le traitement éliminait lentement ses anticorps ; l'irruption des tréponèmes nouveaux dans l'organisme déclenche une réaction brutale analogue à ce que cause une injection de rappel avec libération massive d'anticorps. Au contraire de la rechute, la réinfection prouve en quelque sorte la guérison du premier épisode.

Ainsi, selon l'aspect de l'accroissement du taux d'anticorps, grâce aux tests quantitatifs, il est possible d'affirmer une rechute ou une récurrence.

Ceci a d'autant plus d'importance, actuellement, que de nombreux auteurs signalent que les rechutes sont plus fréquentes depuis que l'on utilise la pénicilline seule. Degos note 0,38 % de rechutes après traitement classique, alors que Thomas en observe 25 % sur 2.000 malades traités par pénicilline, Mahoney par thérapeutique pénicillinée a 3 rechutes sur 30 syphilis primaires, et 4 sur 22 syphilis secondaires.

Parmi les malades que nous avons étudiés aucun n'a présenté de rechute nette. Voici pourtant l'observation de l'un d'eux qui peut prêter à discussion.

— (56) Obs. G... J., h., 43 ans (Médecin-Commandant Olivier).

Sujet hospitalisé en 1942 pour accident syphilitique primaire ; traité pendant un an avec négativation de la sérologie classique qualitative.

— En 1946, sérologie à nouveau positive. Traité par novarsénobenzol et bismuth ; nouvelle série en 1949.

— En 1953, sérologie classique (Kline, Kahn, Kolmer et Debains) négative le 2-9-1953 et le 9-11-1953 ; T.I.T. pratiqué : 4 %.

— Hospitalisé en juin 1955 au service de Phtisiologie (Médecin-Commandant Boucher) pour un épisode pulmonaire considéré à tort tuberculeux. A l'occasion d'un examen systématique, la sérologie est trouvée de nouveau positive.

Cliniquement : aucune manifestation.

Traitement : du 2-7-55 au 12-7-55 : 15.000.000 unités de pénicilline.

Sérologie :	Kline	Kahn	Kolmer	Debains	Kline Q	Kolmer Q	T.I.T.
30-6-1955	++++	++++	++++	++++	+++++ 1/10	+++ 1/20	100 %
5 ^e jour.....	++++	++++	++++	++++	+++++ 1/10	+++ 1/20	
1 mois.....	++++	++++	++++	++++	+++ 1/10	+++ 1/10	
2 mois $\frac{1}{2}$	++++	++++	++++	++++	++ 1/2,5	+++ 1/5	
3 mois	++++	++++	++++	++++	++ 1/2,5	+++ 1/5	
3 mois 1 sem.	+++	++	+	+	0	0	

S'agit-il d'une rechute ou d'une nouvelle contamination? l'interrogatoire n'apporte aucun renseignement. D'autre part, si l'on sait qu'en novembre 1953 le malade avait un T.I.T. négatif et une sérologie classique négative, on ne connaît pas l'allure de l'ascension des anticorps : a-t-elle été lente ou rapide? L'absence d'accident primaire depuis 1954, aux dires du malade, serait en faveur d'une rechute sérologique, bien qu'il ait été mentionné des réinfections inapparentes asymptomatiques. Mais l'influence rapide de la thérapeutique sur le titre est, par contre, un facteur important à considérer. Hassler et Thomas constatent que le traitement pénicilliné est beaucoup moins actif sur les rechutes que sur les réinfections ; bien souvent le « retraitement » sur les rechutes a simplement pour effet d'amener une baisse passagère du titre mais rarement une négativation. Etant données ces considérations, il semble plutôt s'agir d'une réinfection.

— Si théoriquement les réactions quantitatives sont très utiles pour définir rechutes et réinfections, il n'en existe pas moins des cas difficiles. Assez souvent, comme dans l'observation précédente, le clinicien n'a pas pu saisir la montée des anticorps et lorsque celle-ci est découverte, le titre maximum est atteint : il lui manque l'élément fondamental du diagnostic.

D'autre part, nous avons vu qu'à côté de ces oscillations de grande amplitude, il existe des variations mineures du titre soit physiologiques, pourrait-on dire, soit dues à une affection intercurrente responsable d'une « fausse réaction chez un syphilitique ». C'est entre ces deux types d'oscillations que le diagnostic est parfois difficile et l'on doit être prudent avant de conclure à une rechute ; les observations 46, 48 et 51 le prouvent. Ce dont il faut tenir compte c'est de l'allure générale de la courbe des anticorps, suivie par des tests rapprochés et répétés, en éliminant toute variation minime ; mais il n'en reste pas moins qu'une « fausse réaction » chez un syphilitique connu et anciennement

traité, fera souvent envisager la possibilité d'une rechute ou d'une réinfection.

— Mais en fait, les tests quantitatifs sont les seuls examens à permettre une surveillance systématique des syphilitiques anciennement traités, en vue d'un dépistage précoce des rechutes et c'est là un rôle capital qu'ils sont appelés à jouer, surtout actuellement où l'on pratique de plus en plus des traitements rapides à la pénicilline.

VII. — ÉVOLUTION COMPARÉE DE LA SÉROLOGIE QUANTITATIVE, DU CLAVIER SÉROLOGIQUE QUALITATIF ET DU TEST DE NELSON

A) **Test quantitatif et sérologie qualitative.** Il est entendu qu'ici nous comparons Kolmer et Kline quantitatifs au clavier qualitatif composé des réactions Kolmer, Debains, Kline et Kahn. Les résultats seraient différents si nous les comparions à ceux des méthodes de sensibilité inférieure (B.W. classique par exemple).

Si nous passons en revue les diverses observations citées précédemment, nous pouvons juger du progrès que représente la pratique des méthodes quantitatives.

— a) Il est hors de doute que celles-ci permettent d'obtenir une **connaissance plus nuancée et plus précise de la sérologie** du malade. Demanche voyait en cela une des qualités des sérologies quantitatives.

En effet, ces dernières permettent de mesurer le degré de positivité de sérums apparaissant en sérologie qualitative fortement et uniformément positifs $++++$, de rendre appréciable une variation du taux d'anticorps tandis que la sérologie qualitative demeure inchangée $++++$.

C'est ainsi par exemple que dans l'observation 16, alors que la sérologie reste constamment à $++++$, aux quatre réactions du clavier, les tests quantitatifs font apparaître une baisse très nette du taux des anticorps du 1/40 au 1/5 en Kolmer, du 1/20

à un taux inférieur au 1/2,5 en Kline ; il en est de même pour les malades 18, 24, 25, 35.

On voit l'intérêt que le clinicien peut retirer d'une connaissance précise du taux d'anticorps : c'est ainsi que dans l'observation 56, ne disposant que du clavier de routine, il lui faudrait attendre trois mois pour juger de l'efficacité de la thérapeutique ; avec les tests quantitatifs, dès le premier mois il sait que les anticorps sont influencés ; dans l'observation 26 c'est le huitième jour que la baisse est appréciable, alors que six mois après le début du traitement les réactions qualitatives sont toujours uniformément à + + + +. Ainsi, **les tests quantitatifs permettent, beaucoup mieux que la sérologie classique, de suivre l'efficacité d'une thérapeutique.**

Ils permettent également d'apprécier des augmentations du taux d'anticorps que ne révélerait pas la sérologie qualitative. C'est grâce à eux que l'on a pu constater la **réaction sérologique d'Herxheimer** : l'observation 10 démontre ce phénomène ; apparemment, il n'y a pas augmentation des tests sérologiques : toutes les réactions sont à + + + + et pourtant le titre passe au 1/5 au 1/10 en Kolmer. Il en est de même pour les ascensions de taux d'anticorps se produisant chez des malades ayant déjà une positivité importante, ascension pouvant être due à une rechute ou à une affection intercurrente connue pour s'accompagner de fausses-réactions.

— b) **La sérologie quantitative peut évoluer en sens inverse de la sérologie classique** : c'est le phénomène paradoxal du virage à la positivité de la sérologie classique, alors que le taux d'anticorps diminue : il s'observe avec les sérums hyperpositifs et nous avons déjà expliqué son mode d'apparition.

— c) **Dans les sérums faiblement positifs en sérologie classique le test quantitatif a-t-il un intérêt ?**

Lorsque la positivité des réactions qualitatives se traduit par un nombre de croix inférieur à quatre, toute augmentation des anticorps a pour conséquence une augmentation du nombre des croix, toute diminution du titre une diminution du nombre de celles-ci. C'est surtout le cas dans les syphilis primaires ou secondaires ; généralement la sérologie classique suffit alors.

— d) **Peut-on établir une relation entre le taux d'anticorps et la sérologie qualitative dissociée ?** Si nous suivons l'évolution vers la négativation d'un malade testé uniquement par la sérologie qualitative, nous voyons d'abord toutes les réactions qui étaient positives passer de + + + + à + + + puis les dissociations apparaissent. Dans notre clavier, très souvent, c'est le Debains qui se négative le premier, puis le Kahn et le Kline, enfin le Kolmer, ceci étant fonction de la sensibilité plus ou moins grande des réactions. Si, en même temps, il est pratiqué des sérologies quantitatives, nous pouvons constater (dans la plupart des observations citées dans ce travail) que **la sérologie qualitative est uniformément positive à + + + + tant que le taux des anticorps n'est pas inférieur au 1/10 en Kolmer et au 1/5 en Kline**, ou même parfois au 1/5 en Kolmer et 1/2,5 en Kline (obs. 27). Lorsque le titre est plus bas, le clavier est toujours dissocié.⁸ Cette notion démontre la sensibilité plus ou moins grande des diverses techniques employées et que chacune d'elles possède un seuil inférieur de détection des anticorps en sérum non dilué.

B) Sérologie quantitative et test d'immobilisation du trépô-nème. Nous avons étudié dans un chapitre précédent l'évolution, au cours de la syphilis, des immobilisines et des anticorps anti-lipoïdiques ; nous avons constaté des divergences qui n'ont fait que se préciser au cours de l'examen des divers malades.

— a) **Dans le stade primaire**, le test de Nelson peut rester négatif alors que les réactions aux antigènes cardiolipidiques ont des taux déjà élevés ; si le fraitement survient rapidement la négativation de la sérologie s'obtient sans que le test d'immobilisation ait eu tendance à se positiver. Ce cas est assez fréquent puisque, parmi nos onze observations, trois seulement avaient des tests de Nelson en voie de positivation (obs. 10 et 11).

— b) **Au cours de la syphilis secondaire.** Deux possibilités : assez rarement le test de Nelson est négatif ou douteux, alors que la sérologie quantitative est très nettement positive. Nous en avons pourtant quatre exemples : les observations :

N° 15 : T.I.T. 9 %. - Kolmer $\varnothing$ 1/20. - Kline $\varnothing$ 1/20.

N° 18 : T.I.T. 0-40-0 %. - Kolmer $\varnothing$ 1/80. - Kline $\varnothing$ 1/40.

Gu... T.I.T. 50 %. - Kolmer $\varnothing$ 1/20. - Kline $\varnothing$ 1/10.

La... T.I.T. 50 %. - Kolmer $\varnothing$ Ac. - Kline $\varnothing$ 1/40.

Plus souvent, le traitement amène la négativation de la sérologie quantitative, alors que le test d'immobilisation demeure sans changement à 100 % d'immobilisation spécifique : observations 14, 16, 19.

— c) **Dans les syphilis tardives, cliniques ou latentes**, alors que les tests quantitatifs évoluent parfois vers la négativation ou, plus souvent, montrent une baisse du taux des anticorps, le test de Nelson ne se négative qu'exceptionnellement et ce test qualitatif ne permet pas de juger de l'influence de la thérapeutique. — La plupart de nos observations le montrent (24, 35, 37, 39, 41 et 44). — Il faudrait avoir recours au test de Nelson quantitatif.

— d) **Test quantitatif de Nelson et sérologie quantitative**. Peu de nos malades ont fait l'objet de tests quantitatifs de Nelson. On sait que cette méthode utilise des dilutions du sérum à expertiser ; le titre en immobilisines est défini par l'inverse de la dilution qui donne 50 % d'immobilisation spécifique.

Il est à remarquer qu'il n'y a pas de rapport constant entre les taux d'immobilisines et ceux de réagines ; lorsque le test de Nelson s'est positivé, celles-là augmentent rapidement pour atteindre des taux supérieurs à ceux des anticorps révélés par les réactions sérologiques classiques.

Observations	Diagnostics	Nelson Q	Kline Q	Kolmer Q
Clu...	Syphilis secon-			
	daire.	1100	++ 1/10	++ 1/40
Ba...	Syphilis latente	550	0	< 1/2,5
Cha...	—	335	< 1/2,5	+++ 1/2,5
Nat...	—	275 (nov. 53)	+++ 1/2,5	++++ 1/20
—	—	335 (juin 54)	< 1/2,5	++ 1/20
Alg...	—	115	+++ 1/10	++++ 1/40
Po...	—	1650 (nov. 54)	< 1/2,5	+++ 1/2,5
—	+	1016 (août 55)	< 1/2,5	< 1/2,5

Nous voyons qu'à des taux du 1/40 en Kolmer correspondent en Nelson des taux d'immobilisines de 1.100 ou de 115 ; à des titres de l'ordre de 1/2,5, des titres d'immobilisines de 1.650 ou de 335.

Nous disposons de trop peu de tests de Nelson quantitatifs pour dire si les titres de réagines et d'immobilisines évoluent parallèlement.

VIII. — CONCLUSIONS

En résumé, les tests quantitatifs sont d'un réel intérêt dans l'étude du traitement de la syphilis :

1) **D'un point de vue théorique** : ils contribuent grandement à développer les connaissances que l'on possède sur la sérologie de la syphilis : préciser les notions d'inertie tissulaire ou sérologique, de sérologie irréductible ; expliquer l'action à longue échéance des traitements allant de paire avec l'ancienneté de l'affection ; donner une base scientifique à la thérapeutique antisypilitique ; enfin formuler de nouveaux critères de guérison.

C'est la sérologie quantitative qui a permis d'apprécier l'action de la pénicilline sur l'infection tréponémique et de mettre en parallèle sa valeur avec celle des médicaments classiques : De ces études comparées, il semble résulter que les délais de chute des anticorps ou de négativation sont sensiblement les mêmes. Tout récemment, de Graciansky, cherchant à établir le rôle de la cortisone comme agent thérapeutique, a eu recours aussi à cette méthode.

2) Du point de vue pratique :

—a) Les tests quantitatifs permettent au clinicien, étant donné le titre de départ et la date de contamination, de **formuler un pronostic sérologique**. A l'inverse, si le début de l'affection est ignoré, le médecin peut, connaissant le délai de négativation, déduire, dans une certaine mesure, l'ancienneté de la maladie.

— b) Ils montrent au praticien **l'efficacité de sa thérapeutique** par la mise en évidence d'une baisse progressive du taux des anticorps, beaucoup plus précocement qu'avec les seules réactions qualitatives qui restent très longtemps fortement positives.

— c) Ils autorisent, dans les syphilis tardives principalement, à **ne pas soumettre à un traitement de longue haleine** un malade dont la sérologie n'est plus influencée par celui-ci. Autrefois, le médecin craignait la rechute, preuve d'une thérapeutique insuffisante; ces tests, à condition d'être répétés régulièrement, déceleront une montée des anticorps avant l'apparition des signes cliniques ; ce sera une indication de reprise du traitement.

— d) Pourtant, **dans les syphilis primaires, ils ne sont pas indispensables** : la sérologie qualitative suffit en pratique, car la négativation est généralement rapide et les réactions classiques deviennent dissociées puis négatives dans de très courts délais.

CHAPITRE VIII

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LA VALEUR DES RÉACTIONS QUANTITATIVES AUX ANTIGÈNES CARDIOLIPIDIQUES ET LEURS INDICATIONS

I. — LES INDICATIONS DES TESTS QUANTITATIFS

Il semble, à la suite de cette étude, et pour nous résumer, que les réactions quantitatives ont des indications de valeur inégale. Citons les plus intéressantes :

— **Avant tout et principalement : la surveillance thérapeutique** des malades, que ceux-ci soient traités par la méthode rapide à la pénicilline ou par un traitement classique associé ou non à cet antibiotique.

De Graciansky a pu dire : « L'avènement de la sérologie quantitative a apporté des précisions telles que, pour qui en a l'habitude, la surveillance d'un syphilitique traité devient, sans son secours, presque impossible ou du moins apparaît comme dépourvue de toute précision. »

— D'après de nombreux auteurs américains : **elle est, aussi, indispensable dans le diagnostic de la syphilis congénitale du nouveau-né**, montrant la nécessité ou non d'un traitement.

— A un moindre degré, elle peut être utile dans **le dépistage des « fausses réactions biologiques »**, à défaut d'un test d'immo-

bilisation du tréponème qui seul peut apporter la certitude : un taux élevé d'anticorps doit orienter vers la réalité d'une syphilis, mais un taux bas ne permet pas de l'éliminer.

— Enfin, parfois, elle peut être d'un certain secours pour **préciser un diagnostic de syphilis primaire**, en présence d'une lésion suspecte où l'on ne peut faire, à coup sûr, la preuve de l'existence des tréponèmes pathogènes : une augmentation du taux des anticorps est souvent plus significative que l'apparition d'une sérologie dissociée au début.

II. — LES PRÉCAUTIONS NÉCESSAIRES ET CONDITIONS D'EMPLOI

Mais une sérologie quantitative n'a de valeur que sous certaines conditions :

— **Elle doit être répétée** : des réactions quantitatives isolées sont sans signification.

— **Il faut que les divers tests soient pratiqués dans le même laboratoire**, par le même personnel et avec les mêmes techniques de réaction : les antigènes et produits employés doivent être identiques, de même que le mode de lecture.

— **Les résultats doivent en être interprétés prudemment.**

C'est l'allure générale de la courbe qu'il faut étudier, et non ses détails. Les petites oscillations dont nous avons essayé de préciser la nature ne doivent pas être prises en considération, ce qui justifie notre choix de détermination de la positivité à deux croix dans chaque dilution. Les oscillations plus importantes doivent faire l'objet d'une observation minutieuse avant d'être considérées comme la manifestation d'une rechute ou d'une réinfection.

— **Enfin, on ne peut pas établir un parallélisme entre la gravité clinique de l'affection et la teneur en anticorps.**

« Une syphilis qui a un taux au 1/40 n'est pas deux fois plus grave qu'une autre dont le titre est au 1/20 » (Lynch).

III. — QUELLES TECHNIQUES DE RÉACTIONS CHOISIR ?

Ce choix est fonction de plusieurs données :

A) **Toutes les techniques sérologiques qualitatives ne peuvent pas être employées en tests quantitatifs.** Il faut des réactions qui soient :

a) **Sensibles**, afin de pouvoir mieux déceler les « cicatrices sérologiques » ; ce caractère leur permet de pousser plus loin le délai de négativation (notion essentiellement relative puisqu'elle varie avec la technique utilisée) et leur permet de reproduire plus fidèlement les variations des taux d'anticorps.

b) Il faut aussi qu'elles soient **spécifiques**. Si elles peuvent être de quelque secours pour préciser un diagnostic, elles ne le seront que dans la mesure où leur positivité n'existera que dans la syphilis ; d'autre part, si elles ne sont pas spécifiques les oscillations du taux d'anticorps qu'elles mettront en évidence seront multiples et souvent inattendues.

c) Il faut enfin que ces réactions utilisent un **antigène constant**, dont tous les lots sont identiques. Cela est nécessaire puisque la sérologie quantitative n'a de valeur que dans la constatation des variations entre tests faits à dates rapprochées : il faut donc que tous les produits entrant en réaction soient les mêmes d'un test à l'autre, et seuls les antigènes reconstitués cardiolipidiques peuvent être employés.

B) **Ce sont ces trois conditions qui doivent fixer le choix des réactions à utiliser.**

Mais la technique idéale n'existe pas : les méthodes perdent souvent en sensibilité ce qu'elles gagnent en spécificité ou l'inverse. Il faut déterminer des réactions qui, pour leur sensibilité, sont parmi les plus spécifiques.

a) **En mode de floculation** : les techniques de Kline, de V.D.R.L., à condition qu'elles utilisent des antigènes reconstitués cardiolipidiques, sont parmi les meilleures.

La réaction de Meinicke est trop inconstante dans ses résultats en l'absence de l'antigène original.

Quant à la réaction de Kahn, qui a pourtant été employée par de nombreux auteurs aux Etats-Unis, et en France par de Graciansky, elle a l'avantage de la sensibilité et est donc intéressante pour suivre l'action d'une thérapeutique, mais son manque de spécificité risque de mettre en évidence, plus souvent que les autres techniques, de « fausses-réactions » chez les syphilitiques et par conséquent de faire apparaître de fréquentes oscillations de grande amplitude.

Il semble donc que le choix puisse se faire entre les premières citées et nous proposons la technique de Kline plus constante, semble-t-il, que celle du V.D.R.L.

b) **En méthode de fixation du complément** : ce sont les mêmes critères que l'on recherchera. Les techniques de fixation longue à froid ont l'avantage d'une sensibilité supérieure avec une spécificité satisfaisante.

La méthode de Kolmer utilisant l'antigène cardiolipidique nous paraît une des meilleures : de nombreux travaux, qui ont mis en parallèle cette méthode avec d'autres techniques, mentionnent le peu de fausses positivités à porter à son passif, si ce n'est chez les paludéens ; citons la publication de MM. Dutrey, Bénazet, Reboul qui relate 19 fausses-positivités sur 21.000 examens systématiques dans l'Armée : la réaction de Kolmer a toujours été négative. De même, la thèse de Rolland, Lyon, 1953.

C) **A-t-on intérêt à utiliser des réactions quantitatives aux deux modes ?**

a) **Les techniques de floculation**, type Kline, sont intéressantes à utiliser pour leur simplicité, leur rapidité d'exécution, se prêtant parfaitement aux examens systématiques à cause du peu de matériel qu'elles exigent. Mais la préparation de la suspension antigénique peut être à l'origine d'un certain manque de fidélité dans les résultats et le mode de lecture laisse une part importante à l'interprétation personnelle.

b) **Les techniques d'hémolyse** : type Kolmer, bien qu'elles soient plus délicates à manier, nécessitant un matériel important, ont pour elles l'avantage que l'antigène utilisé est absolument constant et que l'appréciation de l'hémolyse est très aisée. De plus, nous avons remarqué, tout au long de ce travail, que la réaction de Kolmer est plus sensible que celle de Kline : elle se positive plus tôt et se négative plus tardivement, donne des taux d'anticorps très supérieurs et rend mieux compte des variations sérologiques, faisant apparaître des baisses du titre en anticorps alors que les taux exprimés par la technique de Kline restent stationnaires, ou mettant en évidence des réactions sérologiques d'Herxheimer qui passeraient inaperçues, bien souvent, en méthode de flocculation.

c) **Les deux méthodes employées conjointement**, présentent un intérêt certain. Sensiblement le même qu'on note à utiliser, dans un clavier sérologique qualitatif, des réactions d'hémolyse et de flocculation. Nous avons vu qu'il est rare, lorsqu'il s'agit d'une fausse réaction, que les tests soient positifs aux deux modes ou, s'ils le sont, il existe un écart très net entre les deux titrages. Au cours du traitement de la syphilis, elles sont utiles en ce que l'une contrôle l'autre. Mais il nous semble que si nous ne devons employer qu'un mode de tests, nous préférierions utiliser la technique d'hémolyse par suite des avantages importants que nous venons de signaler.

CONCLUSIONS

Après avoir rappelé l'histoire des Réactions Quantitatives, nous avons essayé d'en préciser l'intérêt et les indications.

I. — Les sérums de 239 malades ont été examinés à diverses reprises. Chacun d'eux a subi : un clavier sérologique qualitatif comprenant deux réactions d'hémolyse et deux réactions de flocculation : Kolmer, Debains, Kahn et Kline ; un ou plusieurs tests d'immobilisation du tréponème, et à chaque expertise deux tests quantitatifs en techniques de Kolmer et de Kline qui nous ont paru les plus satisfaisantes.

II. — Nous avons recherché l'intérêt diagnostique de telles réactions en les pratiquant chez des malades indemnes de syphilis, dont les tests de Nelson étaient négatifs, mais qui présentaient des réactions de Kolmer et Kline positives en sérum non dilué. Nous en avons conclu que, s'ils sont utiles, les tests quantitatifs ne sont pas indispensables : un taux bas d'anticorps ne permet pas d'éliminer la syphilis, un titre élevé ne se rencontrant que dans cette affection s'accompagne le plus souvent d'une sérologie classique très positive qui suffit au diagnostic.

III. — En fonction de nos observations, nous avons établi la courbe d'évolution des anticorps antilipoïdiques au cours des divers stades de la syphilis non traitée : nos résultats concordent avec ceux de Scott qui a procédé à une étude similaire.

IV. — Au cours du traitement de la syphilis, la sérologie quantitative nous a paru être d'un très réel intérêt. Les réactions classiques, particulièrement dans les syphilis tardives cliniques et

latentes, peuvent rester longtemps très positives, alors que les tests quantitatifs révèlent une baisse progressive du taux des anticorps ; ils permettent aussi au clinicien de juger de l'efficacité de sa thérapeutique ; si la sérologie est devenue irréductible, ils l'autorisent à suspendre le traitement en rendant possible un contrôle permanent qui pourrait déceler une rechute éventuelle.

V. — Pourtant leur emploi requiert certaines réserves : ces tests, pour être valables, doivent être répétés, toujours effectués dans les mêmes conditions. — Leur interprétation doit être prudente : une hausse passagère des anticorps due à une affection capable de donner des fausses positivités ne sera pas prise pour une rechute ou une réinfection, une baisse légère ne fera pas conclure à une amélioration.

Le Doyen,
H. HERMANN.

Le Président de la Thèse,
J. GATÉ.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 23 Novembre 1955.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
André ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

1. ARCHAMBAULT J. — Réactions quantitatives pour le diagnostic de la syphilis et le contrôle du traitement. *Canad. J. publ. Hlth.*, 1951, **42**, 323-328.
2. ARNOLD R.C., ZWALLY M.R. — Serologic aspects of early syphilis. *N.Y. med. J.*, 1944, **44**, 2584.
3. AXEL PERDRUP, BJØRN HEILESEN. — Follow-up examination of 157 patients with early mucocutaneous syphilis treated with penicillin and followed for one to four years. *Acta dermat.-venereol.* (Stockholm), 1954, **34**, 133-135.
4. BARNETT C.W. — Effects of the treatment in latent syphilis. *Arch. Derm. Syph.* (Chicago), 1954, **69**, 91-99.
5. BAYROU F.A. — Le problème des réinfections syphilitiques. Thèse, Bordeaux, 1951.
6. BÉNAZET F., VIGNE, THIVOLET J., ROLLAND M. — Intérêt du T.I.T. pour affirmer la syphilis sérologique chez un paludéen à sérologie classique oscillante. *Lyon Méd.*, 1953, **21**, 408-410.
7. BENOIST J. — Les réactions quantitatives de Kline aux antigènes cardiolipidiques dans la pratique courante. Thèse, Lyon, 1955.
8. BERGERON A., LAVAGNE J. — Comparaison des résultats fournis par les réactions quantitatives de la syphilis. *Ann. Biol. Clin.*, 1945, **4**, 93-96.
9. BERTHAUX P.R. — L'estimation quantitative des anticorps du sérum. Son application à la sérologie quantitative de la syphilis. Thèse, Paris, 1951.
10. BOAS J. — Die Wassermannsche. Reaktion bei activen und inactiven sera. *Klin. Wschr.*, 1909, **46**, 400.

11. BOHNSTEDT R.M. — Lues latens als aktuelles Problem. *Ärzt. Wschr.*, 1951, **6**, n° 31, 721-724.
12. BOLGERT M., LEVY G. — Valeur des réactions quantitatives. Existe-t-il des réactions faussement positives chez les syphilitiques traités ? *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1953, **60**, 468-469.
13. BOLGERT M., LEVY G., TABERNAT J., CRAMER J. — Pénicillinothérapie massive de la syphilis primo-secondaire précédée de trois injections de cyanure de mercure. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1951, **4**, 404-407.
14. BORGES D.R. — Quantitative Wassermann, fundamental principles and clinical applications. *Rev. paulista Med.*, 1951, **38**, 137-150.
15. BROWN R. — Quantitative macroprecipitation test with cardiolipin lecithin cholesterol antigen. *Amer. J. Syph.*, 1947, **31**, 304-313.
16. CANNEFAX Gr., JOHNWICK E.B. — Observation of serologic response following retreatment for seroresistance and theoretical considerations on the meaning of seroresistance. *Amer. J. Syph.*, 1954, **38**, 18-23.
17. CARRÈRE M.L., Mlle LABRAQUE-BORDENAVE M. — La réaction quantitative de Kline en pratique sérologique. *Montp. Méd.*, 1955, **47**, n° 5, 462-465.
18. CHARPY J. — Le domaine de la syphilis congénitale, ses tests obstétricaux, cliniques, radiologiques et sérologiques. *Presse therm. clin.*, 1951, **88**, n° 5 et 6, 110-113.
— L'irréductibilité est peut-être un témoin de l'immunité ? *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1955, **1**, 119.
19. CHESTER B.J., CUTLER J.C., PRICE E.V. — Serologic observations following penicillin treatment for latent syphilis. *Amer. J. Syph.*, 1954, **38**, n° 1, 7-17.
— A report on return to seronegativity following successfully treated primary and secondary syphilis. *Amer. J. Syph.*, 1953, **37**, n° 6, 514-528.
20. CHRISTIE A.U. — Diagnosis of syphilis in New-Born Infant; use of quantitative Wassermann tests. *Amer. J. Dis. Child.*, 1938, **55**, 979-982.
21. CLARK E.G., MAXWELL R.W., SCOTT E.W. — The serologic response following penicillinotherapy for early syphilis. *Amer. J. med. Sci.*, in press.
22. COOKE J.V., JEANS P.C. — The transmission of syphilis to Second generation. *Amer. J. Syph.*, 1922, **6**, 569-572.

23. COLEMAN P.N. — Standardization of Wassermann-test using preserved complement titrated to 50% hoemolysis. *Brit. J. Vener. Dis.*, 1952, **28**, n° 3, 129-137.
24. COUDERT M.J., Mme S. GATÉ. — A propos des réactions de flocculation à l'antigène cardiolipidique (Kline et V.D.R.L.). Essai d'appréciation de quelques résultats. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1952, **59**, 170.
— Intérêt des réactions sérologiques quantitatives à l'antigène cardiolipine, dans la pratique courante, pour le diagnostic et la conduite du traitement de la syphilis. *Revue lyonnaise de médecine*, 1954, **3**, n° 17, 723-727.
25. CRUICKSHANK J.N. — Maternal syphilis as a cause of death of the Foetus and of the New-Born Child: a study of congenital syphilis based on serological, clinical Findings. *Spec. Rep. Ser. med. Res. Coun.*, 1924, n° 82; 20.
26. CUTLER J.C., LEVITAN S., ARNOLD R.C., PORTNOY J. — Studies on the comparative behaviour of various serologic tests for second syphilis. *Amer. J. Syph.*, 1952, **36**, 533-538.
27. D'ALESSANDRO G. — La natura della reazione de Wassermann e la nuova serologica della sifilide. *Boll. Ist. sieroter. milan.*, 1946, **25**, 138.
28. DAVIS B.D. — The origin and nature of Wassermann antibody, alias reagin. *J. Immunol.*, 1949, **61**, 373-374.
— avec MOORE D.H., KABAT E.A., HARRIS A. — Electrophoretic ultracentrifugal and immunochemical studies on Wassermann antibody. *J. Immunol.*, 1945, **50**, 1-19.
29. DARDANONI L., ZAFFIRO P. — Anticorpi immobilizzanti (reaz. di Nelson e Mayer) antitreponemici di gruppo e antilipoidei nella sifilide umana. *Minerva med. (Torino)*, 1953, **44**, n° 93, 1500-1504.
30. DAYOT. — Contribution à l'étude du pouvoir anticomplémentaire dans les réactions syphilitiques utilisant les antigènes cardiolipidiques. Thèse, Lyon, 1955.
31. DE ALMEIDA J.O., LIMA L.S., CARVALLO R.P.S. — The value of the quantitative complement-fixation test for syphilis in leprosy. *Amer. J. trop. Med.*, 1955, **4**, n° 1, 41-46.
32. DE GRACIANSKY P., GRUPPER Ch. — Résultats et commentaires d'une expérience de traitement pénicilliné rapide de la syphilis récente. *Sem. Hôp. Paris*, 1953, **29**, 2889-2903.
— Cortisone et syphilis ; résultats et commentaires de la corticothérapie dans 90 cas de syphilis. *Sem. Hôp. Paris*, 1955, **37**, 5, 213-233.

33. DEMANCHE M.R. — A propos du contrôle sérologique du traitement de la syphilis. Bull. Soc. franç. Derm. Syph., 1953, **60**, n° 5, 440-444.
34. DENECKE K. — Qualitative und Quantitative, titrimetrische Serum: untersuchungen mit Cardiolipin- und Kahn-Antigen zur Syphilis-diagnose. Arch. Hyg., 1950, **133**, 69-78.
35. DOEPFMER R. — Die quantitativen seroreaktionen bei Syphilis. Ärztl. Wschr., 1951, **6**, 529-535.
36. DULUC J. — Le traitement rapide de la syphilis primo-secondaire par la pénicilline seule. Contrôle des résultats thérapeutiques par les réactions sérologiques quantitatives. Thèse, Bordeaux, 1953.
37. DUREL P., BOREL L.J., DAGUET G., FRIBOURG-BLANC A. — Réflexions sur la valeur de la sérologie dans le diagnostic et le traitement de la syphilis. Rev. Prat., 1953, **3**, n° 28, 2017-2029.
38. EAGLE H. — Laboratory diagnosis of syphilis (CV Mosby Co, 1937, 206).
— Studies in the serology of syphilis-physical Basis of the Wassermann Reaction. J. Exp. Med., 1930, **52**, 739-745.
39. EDEIKEN J., FORD W.T., STOCKES S.H. — Observations in penicillin treated cardiovascular syphilis. Penn. med. J., 1951, **54**, 229-233.
40. FABER H.K., BLACK W.C. — Quantitative Wassermann tests in diagnosis of congenital syphilis. Clinical importance of Fildes' law. Amer. J. Dis. Child., 1936, **51**, 1257-1260.
41. FELDREICH B.Y.H. — Penicillin treatment of early syphilis at St. Göran's Hospital. Acta derm-venereol. (Stockh.), 1954, **34**, 39-42.
42. GATÉ J. — Etat actuel de la sérologie syphilitique. Revue lyonnaise de Médecine, juin 1954.
43. GREENE R.A., BREAZEAL E.L. — Zone-reactions in Kline test. J. Lab. clin. Med., 1939, **25**, 104.
44. GROSBY E.L., CAMPBELL A.D. — The quantitatively titrated serologic test in early syphilis and its response to treatment. Amer. J. Syph., 1941, **25**, 366-382.
45. HARRIS A.D. — The Kahn Quantitative test. J. vener. Dis. Inform., 1947, **28**, n° 7, 133-136.
— Serologic quantitative tests for syphilis; a standard method of reporting. J. vener. Dis. Inform., 1947, **28**, n° 11, 249-253.

46. HASSLER Fr., HARRIS C. — Quantitative tests in evaluation of therapy. J. Okla. med. Ass., 1948, **41**, 45-47.
47. HERY M. — La sérologie quantitative. Synth. Séméiol. Thér., 1954, **6**, 29, n° 1, 1272-1279.
48. HEYMANN A. — Quantitative serologic tests for syphilis. New-Engl. J. Med., 1945, **232**, 124.
49. HEYMANN A., WEBB E.L. — False positive serologic reactions for syphilis in lymphogranuloma venereum. J. vener. Dis. Inform., 1946, **27**, 122.
50. HOEKENGA M.T., BUERK M.S., RIDER R.V. — The relationship of early clinical failure to serologic response in penicillin - treated early syphilis. Amer. J. Syph., 1949, **33**, 323-333.
51. HOLLEY H.L. — Use of quantitative tests in diagnosis and treatment of syphilis. J. med. Ass. Ala., 1947, **16**, 259-261.
52. HUSSELS F. — Valeur de la réaction quantitative de Kahn dans la pénicillinothérapie de la syphilis récente. Arch. Derm. Syph., 1949, **189**, 382-392.
53. JAUBERT. — Quelques remarques sur les réactions quantitatives de la syphilis (Kline et Vernes). Bull. Soc. franç. Derm. Syph., 1955, **1**, 115-116.
54. JOULIA P., BROUSTET P., MARTY J., TEXIER L. — Du traitement de la syphilis aortique par la pénicilline. Bull. Soc. franç. Derm. Syph., 1952, **59**, 322-327.
55. JOULIA P., PAUTRIZEL R. — Utilisation des antigènes à bases de cardiolipide dans la surveillance sérologique de malades traités par la pénicilline seule. Intérêt des tests quantitatifs. Bull. Soc. franç. Derm. Syph., 1951, **58**, n° 3, 242-245.
 - avec TEXIER L. — Intérêt des réactions sérologiques quantitatives après une expérience de trois ans. Bull. Soc. franç. Derm. Syph., 1953, **60**, n° 4, 394.
 - Considérations sur les réactions sérologiques à l'aide des antigènes à base de cardiolipide au cours de la syphilis tertiaire. Bull. Soc. franç. Derm. Syph., 1951, **58**, n° 5, 549.
 - avec LEGLISE F. et TEXIER L. — Comparaison entre le test de Nelson et la sérologie classique, in « T.P.I. - Test de Nelson-Mayer » (Masson, 1953), 121-130.

56. JOULIA P., TEXIER L., LEONARD D. — Résultats préliminaires du traitement de la syphilis primo-secondaire par la pénicilline seule à l'aide de doses variant de 1.200.000 à 4.250.000 unités. Bull. Soc. franç. Derm. Syph., 1951, **58**, n° 3, 231-240.
57. KAHN R.L. — Facts regarding the quantitative Kahn-Reaction. J. vener. Dis. Inform., 1939, **20**, 255.
58. KILCHEN D.K., REIN C.R. — Relação entre tempo e dose na penicillino-terapia, especialmente no que se refere à boubá; bases laboratoriais para uma terapeutica eficiente. An. brasil. Derm. Sif., 1953, **28**, 85-99.
59. KIMBALL A.C., BAUER H. — Advantages and limitations of the quantitative V.D.R.L. slide test. Minn. Med., 1950, **33**, 573-578.
60. KUEHN C.C., DAMON S.R. — Quantitative serology; meaning of qualitative and quantitative tests. J. Indiana med. Ass., 1948, **41**, 319-320.
61. LARSON D.L., TOMLINSON L.J. — Quantitative antibody studies in man; relation of level of serum proteins to antibody production. J. Labo. clin. Med., 1952, **39**, n° 1, 129-134.
62. LARTIGAU. — Réaction de fixation du complément utilisant les antigènes tréponémiques totaux (souche Reiter, type Pällignost) et les extraits protéiques du tréponème de Reiter (type ATPS). Thèse, Lyon, 1955.
63. LECLERCQ R. — Méthodes d'exploration de la syphilis. Gaz. méd. France, 1954, **61**, n° 8, 561-567.
64. LEVADITI C. — Le sérodiagnostic de la syphilis entre-t-il dans le cadre de l'immunologie ? Sem. Hôp. Paris, 1950, **20**, 899-901.
65. LONGHI A. — Il comportamento degli anticorpi antitreponemici e antilipoidei nel siero della Madre luetica e del figlio ereditario luetico funicolo ombelicale, neonato, lattante. Arch. ital. Derm., 1953, **25**, n° 4, 241-258.
66. LORENZ W.F. — Clinical use of quantitative blood test for syphilis. Wis. med. J., 1938, **37**, 281-286.
67. LYNCH F.W. — Clinical applications of quantitative reports of serologic tests. Minn. Med., 1950, **33**, 579-581.
68. LYNCH F.W., BOYNTON R.E., KIMBALL A. — False positive serologic reactions for syphilis due to smallpox vaccination. J. Amer. med. Ass., 1941, **117**, 591-593.

69. MAHONEY J.F., ARNOLD R.C., HARRIS A. — Penicillin treatment of early syphilis. J. Amer. med. Ass., 1944, **126**, 63-67.
70. MALTANER E., GNESH G.M. — Method for determination of titers between 10 and 100 in quantitative complement fixation test for syphilis. J. Labo. Clin. Med., 1948, **33**, 383-391.
71. MARIE A., LEVADITI C. — Les anticorps syphilitiques. Ann. Inst. Pasteur, 1907, **21**, 138-155.
72. MENEHINI C.L. — Il comportamento degli anticorpi antitreponemici e antilipoideo nella lue nervosa. G. ital. Derm. Sif., 1952, **92**, 103.
73. MENERES. SAMPAIO M., SAMPAIO A., SOBRAL C., CHAVE M., FERREIRA N. — Traitement des syphilis récentes par la pénicilline. Trab. Soc. port. Derm. Vener., 1952, **10**, 195.
74. MERKLEN F.P. — Sérologie quantitative et syphilis. Hôpital (Paris), 1955, n° 644.
75. MERKLEN F.P., BERTHAUX P. — Localisation des réagines syphilitiques dans les fractions protidiques isolées des sérums syphilitiques par relargage. Bull. Soc. franç. Derm. Syph., 1951, **58**, n° 3, 258-261 et 294-296.
- Etude électrophorétique des protides sériques dans la syphilis récente. Bull. Soc. franç. Derm. Syph., 1951, **58**, n° 4, 452-454.
- Essai d'appréciation quantitative de réagines des sérums syphilitiques par microdosage d'azote. Bull. Soc. franç. Derm. Syph., 1952, **79**, n° 4, 418-423.
- Emploi systématique des réactions quantitatives de flocculation dans un service de Dermato-syphiligraphie parisien. Bull. Soc. méd. Paris, 1952, **68**, n° 3-4, 135-142.
76. MOHR C.F., SMITH C.A. — On the supposed daily variations of the reagin content of syphilitic serum. Amer. J. Syph., 1940, **24**, 322.
77. MOORE J.E., EAGLE H. — Quantitative serologic test for syphilis: its variability, usefulness in routine diagnosis and possible significance: study on 1665 cases. Ann. Int. Med., 1941, **14**, 1802-1814.
- avec MOHR C.F. — Biologic false positive tests for syphilis: a suggested method of approach to their clinical study. J. Amer. med. Ass., 1940, **115**, 1602-1606.

78. MOORE J.E., STANTON M.H., ROBINSON H.M., EAGLE H. — The response of the quantitatively titrated Wassermann test in early syphilis to treatment with five arsenical drugs. *Amer. J. Syph.*, 1936, **20**, 503.
79. NIELS DANBOLT. — A re-study of the Boeck-Bruusgaard material concerning the fate of syphilitics who receive no specific treatment. *Acta dermat. venereol.* (Stockh.), 1954, **34** 1/2, 34-38.
80. OLIVIER L., BÉNAZET F., REBOUL E., BAZIN R. — L'intérêt des réactions dites quantitatives aux antigènes cardiolipidiques (à propos de 129 observations personnelles). *Revue lyonnaise de Médecine*, 1954, **3**, n° 17, 713-722.
81. OSLER A.G., WIDELOCK D. — Rapid slide method for titration of antibodies in syphilitic serum. *J. vener. Dis. Inform.*, 1948, **29**, n° 8, 239-242.
82. PAILLARD R., BOLAY C. — Réactions sérologiques positives ; pas de signes de syphilis ; existe-t-il des réactions persistantes non spécifiques ? *Schweiz. med. Wschr.*, 1951, **81**, n° 10, 235-237.
83. PANGBORN M.C. — Acid cardiolipin and an improved method the preparation of cardiolipin from Beef Heart. *J. Biol. Chem.*, 1944, **153**, 343.
84. PARRANT T., HAZEN H.H., MAHONEY J.F. — The Washington Serology Conference. *J. vener. Dis. Inform.*, 1942, **23**, 161.
85. PRICE I.N.O., WILKINSON A.E. — Parallel testing with crude heart extract Wassermann antigens. *Brit. J. Vener. Dis.*, 1951, **27**, n° 4, 191-193.
86. PUCCINELLI V.A. — Il comportamento dell' anticorpo antitreponemico e dell'anticorpo antilipoideo durante il trattamento della sifilide recente. *G. ital. Derm. Sif.*, 1946, **87**, 15.
- Considérations sur la valeur clinique de la recherche de différents anticorps dans le sang du syphilitique. In « T.P.I., Test de Nelson-Mayer » (Masson, 1953), 131-148.
87. PUCCINELLI V.A., ODDO F. — Contributo allo studio della reagine del siero del syphilitico. *G. ital. Derm. Sif.*, 1946, **87**, 447.
88. REDMOND A., NICOL C.S., CHOOTER R.A. — A note on the patterns of Quantitative serological tests in late syphilis. *Brit. J. Vener. Dis.*, 1952, **28**, n° 1, 13-15.

89. REIN C.R., ELSBERG E.S. — False positive serologic reactions for syphilis with special reference to those due to Smallpox vaccination. *Amer. J. Syph.*, 1945, **29**, 303.
90. REIN C.R., KOSTANT G.H. — Nature of antigen and antibodies in serology of syphilis. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)*, 1949, **60**, 217.
- Serologic tests in penicillin treated syphilis. *Med. Ill.*, 1953, **7**, 44.
91. ROULIER P. — Sur une réaction quantitative de fixation du complément (titré à 50 % d'hémolyse). Application à l'étude des courbes syphilimétriques. *Rec. Inst. nat. Hyg. (Paris)*, 1952, **4**, n° 2, 823-881.
92. RUGE H. — Über die zonenreaktion bei der WaR. mit Cardiolipin. *Dtsch. med. Wschr.*, 1951, **76**, n° 31-32, 990-991.
93. SACKS H., KLOPSTOCK A., WEIL A.J. — Die Entstehung der syphilitischen Blutveränderung. *Dtsch. med. Wschr.*, 1925, **51**, 589.
94. SALMINEN Y. — Reinfection in early syphilis after combined Neosalvarsen and Bismuth treatment. *Acta dermato-venereo-Mercatorin Kirjapaino, Helsinki*, 1951, **31**, supplément 24, 48-52.
95. SCOTT V., CLARK F.G. — Quantitative tests: use and availability in venereal diseases control. *Sth. med. J. (Bgham Ala)*, 1947, **40**, 685-691.
96. SCOTT V., REIN C.R., SCHAMBERG L.L., MOORE J.E., EAGLE H. — The serologic differentiation of syphilis and false positive sera. *Amer. J. Syph.*, 1945, **29**, 505.
97. SPIELMAN W., SCHULZ W. — Über die quantitative Komplement bindungs-reaktion bei der serologischen Luesdiagnostik. *Klin. Wschr.*, 1951, **29**, n° 37-38, 641-642.
98. STEIN G.J., DANG-VAN-NGU. — Réaction de fixation du complément quantitative. *J. Immunol.*, 1950, **65**, 17.
99. STOKES J.H., Lt-Col. STERNBERG T.H., MAHONEY J.F. — The action of penicillin in late syphilis. *J. Amer. med. Ass.*, 1944, **126**, 73-80.

100. THOMAS E.W. — The Clinical significance of quantitative serologic tests for syphilis. *Amer. J. Syph.*, 1946, **30**, 317-329.
- Blood and spinal fluid tests for reagin after treatment of neuro-syphilis. *J. Amer. med. Ass.*, 1953, **153**, n° 8, 718-722.
- avec DE MELLO L., LANDY S. — Sero-resistance following treatment of secondary syphilis. *Amer. J. Syph.*, 1952, **36**, 319-331.
101. VAISMAN A., HAMELIN A. — Séparation des réagines et des immobilisines tréponémiques des sérums par ultra-centrifugation. *Proph. antivénér.*, 1952, **3**, 77-82.
102. VERNES A. — Recherche sur la substance spécifique des humeurs syphilitiques. *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1936, **203**, 684-685.
- Nouvelles considérations sur la pallidine des sérums syphilitiques. *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1937, **205**, 1473-1475.
103. VON KIKSTEINER W. — Das verhalten von quantitativen Kahn und Wassermann-Reaktion und Blutkirperchensenkungsgeschwindigkeit. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)*, 1954, **198**, 22-30.
104. WADSWORTH A., MALTANER F., MALTANER E. — Quantitative studies of the complement-fixation reaction with syphilitic serum and tissue axtract. *J. Immunol.*, 1938, **35**, 2, 105-115 et 217-234.
105. WIEDMANN A. — Serologische Lues diagnostik, Irrtümer in der Beurteilung ; Diagnostik der latenten und der Lues im Spätstadium. *Wien. med. Wschr.*, 1954, **104**, 25-29.
-

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE PREMIER

Introduction	13
--------------------	----

CHAPITRE II

Historique	15
1) Les réactions « quantitatives » à un tube.....	16
2) Les réactions quantitatives à plusieurs tubes.....	17

CHAPITRE III

L'anticorps antilipoïdique dans la syphilis.....	21
1) Conception ancienne de la « réagine ».....	21
2) Nouvelle signification de la « réagine ».....	22

CHAPITRE IV

Matériel d'étude et Méthodes.....	25
1) Les sérums étudiés.....	25
2) Technique des réactions quantitatives employées.....	26
a) Technique de la réaction quantitative de Kolmer....	27
b) Technique de la réaction quantitative de Kline....	29
3) Interprétation des résultats.....	30

CHAPITRE V

Le test quantitatif et la réalité de l'infection syphilitique.....	31
1. Intérêt des réactions quantitatives pour le diagnostic de la syphilis	31
1) L'examen clinique de la lésion n'est pas concluant..	32
2) Association de la syphilis à une lésion non syphilitique	32
3) L'étiologie syphilitique d'un syndrome clinique doit être précisée.....	33
4) Le phénomène de zone.....	33
5) La sérologie qualitative est positive alors que la syphilis n'est pas en cause : les « fausses-réactions »..	37

6) Les tests sérologiques classiques peuvent être ininterprétables : pouvoir anticomplémentaire d'un sérum...	44
7) Diagnostic de la syphilis chez le nouveau-né, né de mère syphilitique	45
II. Conclusions	48

CHAPITRE VI

Les tests quantitatifs au cours de la syphilis non traitée	51
I. Considérations sur l'évolution des anticorps de la syphilis..	51
A) Evolution différente des divers anticorps : anticorps antitréponémiques, immobilisines.....	51
B) Les anticorps lipoïdiques dans la syphilis primo-secondaire non traitée.....	52
C) Les anticorps L dans la syphilis tertiaire.....	55
D) Les anticorps lipoïdiques dans la syphilis latente....	57
E) Dans la syphilis congénitale.....	59
II. Allure générale de la courbe d'évolution des anticorps lipoïdiques au cours de la syphilis.....	60
III. Conclusions	62

CHAPITRE VII

La sérologie quantitative au cours du traitement de la syphilis	65
I. Les tests quantitatifs dans la syphilis primaire traitée....	65
A) La syphilis présérologique.....	65
B) La syphilis séropositive.....	67
C) Observations personnelles.....	69
D) Conclusions	71
II. Au cours de la syphilis secondaire traitée.....	73
— Généralités	73
— Observations personnelles.....	74
— Conclusions	79
III. La sérologie quantitative dans la syphilis tertiaire et neurologique traitée	83
— Notions générales	83
— Etudes de quelques malades.....	84
— Interprétation	92
IV. Les tests quantitatifs et la syphilis congénitale traitée....	95
— Observations de malades	95
— Résumé	97

V. Etude des anticorps antilipoïdiques dans la syphilis latente traitée	97
Généralités	97
A) Observations : vue d'ensemble	98
1) Les négativations	103
2) Les baisses du taux d'anticorps sans négativation	105
3) Les taux d'anticorps stationnaires	109
4) Résumé	113
B) Signification du taux « résiduel d'anticorps »	115
C) Le problème des réactions sérologiques à taux oscillant ..	118
VI. Sérologie quantitative : rechutes et réinfections	121
VII. Evolution comparée de la sérologie quantitative, du clavier sérologique qualitatif habituel et du test de Nelson	124
A) Tests quantitatifs et sérologie qualitative	124
B) Sérologie quantitative et test d'immobilisation de tréponème	126
VIII. Conclusions	128

CHAPITRE VIII

Considérations générales sur la valeur des réactions quantitatives aux antigènes cardiolipidiques et leurs indications	131
I. Les indications des tests quantitatifs	131
II. Les précautions nécessaires et conditions d'emploi	132
III. Quelles techniques de réactions choisir ?	133
Conclusions	137
Bibliographie	139
